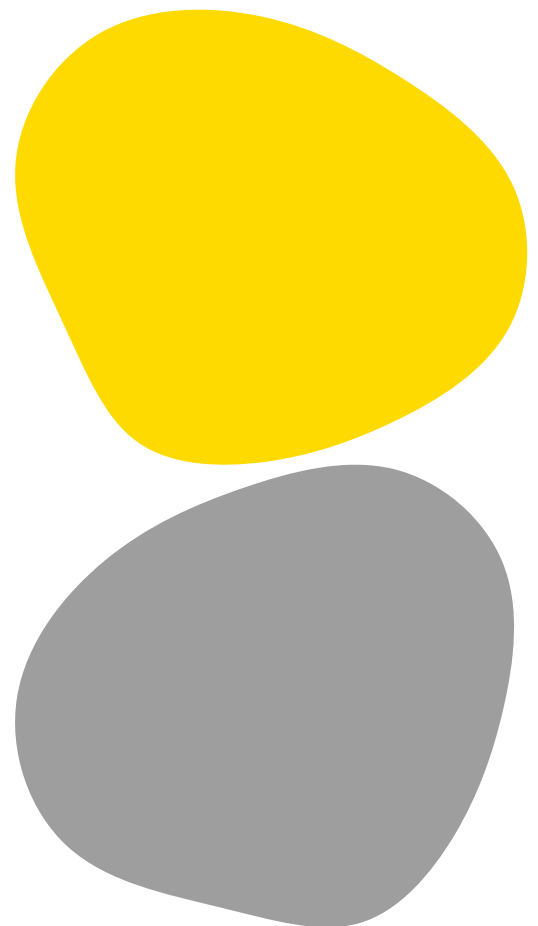




# Bases Moleculares das Cardiomiopatias Metabólicas: Revisão Sistemática

Filipa Costa Alves





**Bases Moleculares das Cardiomiopatias Metabólicas:  
Revisão Sistemática**

**Autor**

Filipa Costa Alves

**Orientadores**

Professor Doutor Hugo Daniel Carvalho de Azevedo Rocha  
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge - Escola Superior de Saúde do Instituto  
Politécnico do Porto

Professora Doutora Regina Silva

Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

*Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Técnicas Laboratoriais em Biopatologia** – Área de especialização em **Patologia Molecular** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.*



## **Agradecimentos**

A concretização desta dissertação foi um caminho desafiante, marcado por momentos de incerteza, dedicação intensa e superação constante. Houve etapas difíceis, em que a exigência científica parecia maior do que a minha própria força, mas também momentos de descoberta e de profundo crescimento pessoal e académico. Este percurso, que não teria sido possível enfrentar sozinha, tornou-se mais leve e significativo graças ao apoio, incentivo e presença das pessoas que agora menciono.

Ao meu orientador, Professor Doutor Hugo Rocha, pela ajuda e disponibilidade ao longo de todos estes meses. A partilha de conhecimento e a sua paciência foram cruciais na elaboração desta dissertação.

À minha orientadora e coordenadora do mestrado, Professora Doutora Regina Silva, por todo o apoio prestado ao longo destes dois anos.

Aos meus pais, Sandra e Rui, por todo o apoio incondicional, por acreditarem sempre nas minhas capacidades e por me darem a estabilidade necessária para ultrapassar os desafios e obstáculos que foram surgindo.

Ao meu namorado, Luís, que foi a minha força durante todo o processo desta dissertação, pelo encorajamento, pelo apoio constante e por nunca me deixar desistir nos momentos mais difíceis.

A toda a restante família, que esteve ao meu lado durante este percurso e acompanhou de perto a construção deste trabalho, deixo também o meu profundo reconhecimento e carinho.

Por fim, a minha maior gratidão a Deus, pela força, pela luz e pela serenidade que me permitiram chegar até aqui.

***“O sucesso não é um acidente. É trabalho árduo, perseverança, aprendizagem, sacrifício e, acima de tudo, amor pelo que você está a fazer.” – Pelé***



## Resumo

As cardiomiopatias de origem metabólica constituem um grupo heterogéneo de doenças raras, geralmente de manifestação precoce e associadas a uma carga significativa de morbidade e mortalidade. A complexidade clínica destas entidades decorre não apenas da diversidade de vias metabólicas envolvidas, mas também da multiplicidade de genes implicados, o que transforma o diagnóstico atempado e preciso num desafio relevante para a prática clínica.

A presente revisão sistemática teve como propósito reunir e analisar, de forma crítica e abrangente, a evidência científica atualmente disponível sobre os genes associados às diversas formas de cardiomiopatia metabólica, descrevendo as vias metabólicas implicadas, as patologias correspondentes e os fenótipos cardíacos mais frequentemente relatados. Para tal, foi conduzida uma análise integrada de estudos originais, culminando na construção de uma tabela de síntese que organiza, de forma estruturada e comparativa, a informação genética e clínica mais relevante.

Os resultados obtidos evidenciam a existência centenas de genes cuja alteração pode resultar no desenvolvimento de cardiomiopatia metabólica, abrangendo fenótipos que incluem formas hipertróficas, dilatadas, restritivas, não compactadas e ainda casos não especificados. A sistematização desta informação permite uma leitura transversal e pragmática da relação gene–via metabólica–doença–fenótipo cardíaco, configurando-se como um recurso valioso para clínicos, geneticistas e investigadores.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia Metabólica; Erros Inatos do Metabolismo; Genética Molecular; Diagnóstico Diferencial; Vias Metabólicas.



## Abstract

Metabolic cardiomyopathies constitute a heterogeneous group of rare disorders, typically presenting at an early age and associated with a considerable burden of morbidity and mortality. The clinical complexity of these conditions arises not only from the diversity of metabolic pathways involved but also from the multiplicity of implicated genes, making timely and accurate diagnosis a major challenge in clinical practice.

The present systematic review aimed to gather and critically analyze the current scientific evidence regarding genes associated with the various forms of metabolic cardiomyopathy, describing the implicated metabolic pathways, the corresponding disorders, and the most frequently reported cardiac phenotypes. To achieve this, an integrated analysis of original studies was conducted, culminating in the construction of a synthesis table that organizes, in a structured and comparative manner, the most relevant genetic and clinical information.

The findings highlight the existence of hundreds of genes whose alteration may lead to the development of metabolic cardiomyopathy, encompassing phenotypes that include hypertrophic, dilated, restrictive, non-compaction forms, as well as unspecified cases. The systematization of this information provides a transversal and pragmatic perspective on the gene–metabolic pathway–disease–cardiac phenotype relationship, establishing a valuable resource for clinicians, geneticists, and researchers.

**Keywords:** Metabolic Cardiomyopathy; Inborn Errors of Metabolism; Molecular Genetics; Differential Diagnosis; Metabolic Pathways.



## Índice

1.	Introdução.....	1
1.1	Doenças da $\beta$ -Oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos.....	5
1.1.1	Deficiência do Transportador da Carnitina.....	6
1.1.2	Deficiência de Carnitina Palmitoiltransferase I (CPT I) .....	6
1.1.3	Deficiência de Carnitina Palmitoiltransferase II (CPT II).....	7
1.1.4	Deficiência de Carnitina-Acilocarnitina Translocase (CACT).....	7
1.1.5	Deficiência Desidrogenase de Cadeia Muito Longa (VLCAD).....	7
1.1.6	Deficiência de Desidrogenase 3-hidroxi-acil-CoA de cadeia longa/Défice completo da proteína trifuncional mitocondrial (LCHAD/MTP).....	8
1.1.7	Deficiência Múltipla de Acil-CoA Desidrogenase (MADD).....	8
1.2	Doenças mitocondriais. ....	8
1.3	Perturbações do Metabolismo dos Aminoácidos e Ácidos Orgânicos.....	10
1.4	Doenças de lisossomais de sobrecarga.....	12
1.5	Alterações do Metabolismo do Glicogénio.....	13
1.5.1	Glicogenose tipo III (GSD III) – Deficiência da enzima desramificante.....	13
1.5.2	Glicogenose tipo IV (GSD IV) – Deficiência da enzima ramificante.....	14
1.5.3	Glicogenose tipo IXb (GSD IXb) – Deficiência de fosforilase b quinase.....	15
1.5.4	Perturbações da glicosilação (CDG) .....	15
1.6	Diagnóstico das cardiomiopatias metabólicas.....	15
1.7	Objetivos.....	16
2.	Material e métodos.....	18
2.1	Definição dos termos de pesquisa.....	18
2.2	Pesquisa sistemática de literatura.....	19
3.	Resultados.....	20
4.	Discussão.....	22
5.	Conclusão.....	26
6.	Referências bibliográficas.....	27
7.	Anexos.....	57



## Índice de tabelas

Tabela 1 - Classificação das cardiomiopatias utilizadas na pesquisa sistemática.....	19
Tabela 2 - Distribuição dos genes associados às diferentes cardiomiopatias metabólicas. ...	21
Tabela 3 - Genes, via metabólica, doença associada e tipo de cardiomiopatia extraídos no decurso da revisão sistemática. ....	57
Tabela 4 - Genes, via metabólica, doença associada e tipo de cardiomiopatia descritos na literatura até 2020 e não constantes da tabela 3.....	95



## Índice de figuras

Figura 1 - Principais vias metabólicas associadas a cardiomiopatias e tipos de alterações cardíacas observadas.....	2
Figura 2 - Esquema representativo das principais vias metabólicas mitocondriais. A ilustração mostra a $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos, a produção de Acetil-CoA, NADH e FADH <sub>2</sub> , a integração no ciclo de Krebs e a transferência de eletrões para a cadeia respiratória mitocondrial, culminando na síntese de ATP. Estão representadas alterações metabólicas associadas, como acumulação de gotículas lipídicas e aminoácidos, bem como o papel da carnitina e dos transportadores na homeostase energética.....	6
Figura 3 - Representação esquemática da via de síntese e degradação do glicogénio muscular e sua relação com doenças metabólicas associadas a cardiomiopatias. A glucose é fosforilada a glucose-6-fosfato (G6P), que através da ação da fosfoglucomutase origina glucose-1-fosfato (G1P), precursor da síntese de glicogénio. Em sentido inverso, a degradação do glicogénio origina G1P, que pode ser convertido em G6P e subsequentemente em glucose. Defeitos enzimáticos nestas vias estão implicados em várias glicogenoses e doenças congénitas da glicosilação (CDG), frequentemente associadas a comprometimento cardíaco. Destacam-se: GSD III – cardiomiopatia hipertrófica de início na infância e evolução progressiva; GSD IV – cardiomiopatia dilatada com disfunção sistólica precoce; GSD IXb – hipertrofia ventricular esquerda; CDG – cardiomiopatia hipertrófica acompanhada de arritmias.....	14
Figura 4 - PRISMA 2020 Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam pesquisa em bases de dados, protocolos e outras fontes. ....	18
Figura 5 - Distribuição percentual dos genes associados por tipo de cardiomiopatia metabólica, incluindo casos não especificados (NE). ....	21
Figura 6 - Distribuição percentual dos genes associados por tipo de cardiomiopatia metabólica, excluindo casos não especificados (NE). ....	21



## Lista de abreviaturas

AM – Acidúria malónica

AMM – Acidúria Metilmalónica

AP – Acidúria Propiónica

ATP – Adenosina trifosfato

CACT – Carnitina Acil-carnitina translocase

CAF – Cardiomiopatia associada à ataxia de Friedreich

CARR – Cardiomiopatia arritmogénica

CAS – Cardiomiopatia associada a sépsis

CD – Cardiomiopatia dilatada

CDB – Cardiomiopatia diabética

CDG – Doenças congénitas da glicosilação

CH – Cardiomiopatia hipertrófica

CHIST – Cardiomiopatia histiocitoide

CI – Cardiomiopatia isquémica

CIC – Cardiomiopatia inflamatória crónica

CID – Cardiomiopatia de idade

CINF – Cardiomiopatia infantil

CINFT – Cardiomiopatia infiltrativa

CLCFAOD – Cardiomiopatia associada a LC-FAODs

CLT – Cardiomiopatia por lipotoxicidade

CN – Cardiomiopatia neonatal

CNCVE – Cardiomiopatia de não compactação do ventrículo esquerdo

CNI – Cardiomiopatia não isquémica

CP – Cardiomiopatia periparto

CPT II – Carnitina Palmitoiltransferase II

CR – Cardiomiopatia restritiva

CURE – Cardiomiopatia urémica



DLAs – Doenças lisossómicas de armazenamento

DMIs – Distúrbios hereditários do metabolismo

ERT – Terapia de substituição enzimática

GAGs – Glucosaminoglicanos

GSD III – Glicogenose tipo III

GSD IXb – Glicogenose tipo IXb

ICIMD – International Classification of Inherited Metabolic Disorders

KSS – Síndrome de Kearns-Sayre

LCHAD – Enzima Hidroxiacil-CoA

MADD – Acil-CoA desidrogenase múltipla

MPS I – Mucopolissacaridose tipo I

mtDNA – DNA mitocondrial

MTP – Complexo trifuncional mitocondrial

nDNA – DNA nuclear

NE – Não especificada

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

ROS – Espécies reativas de oxigénio

VLCAD – Acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa

VUS – Variantes de significado ince



## 1. Introdução

As doenças metabólicas são um grupo de doenças genéticas raras, onde o correto funcionamento do metabolismo celular está comprometido. Estima-se que atualmente sejam conhecidas aproximadamente 1450 doenças metabólicas que incluem defeitos em proteínas, transportadores, cofatores, etc, que afetam as mais variadas vias metabólicas [1]. Mais de 40 doenças metabólicas são classicamente associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatias [2]. A relação entre as doenças metabólicas e as cardiomiopatias pode ser direta ou através de um fator de risco genético, sendo a clínica o resultado da interação entre as variantes genéticas e fatores ambientais [3].

As doenças cardíacas constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade a nível global, destacando-se as cardiomiopatias metabólicas como um subgrupo de elevada relevância clínica e científica, uma vez que resultam de perturbações no normal funcionamento de vias metabólicas essenciais à atividade cardíaca e que afetam, frequentemente, populações jovens sendo potencialmente tratáveis se diagnosticadas precocemente. Estas patologias hereditárias, frequentemente subdiagnosticadas, derivam de alterações em vias metabólicas críticas para o metabolismo celular, sendo que a sua heterogeneidade fisiopatológica e genética, associadas a uma apresentação clínica inespecífica, são uma fonte de dificuldade para o seu reconhecimento precoce, particularmente na população pediátrica. Embora raras isoladamente, as cardiomiopatias metabólicas representam uma proporção significativa dos casos de cardiomiopatia primária. A idade de apresentação das cardiomiopatias metabólicas é muito variável, podendo ocorrer em qualquer altura, mas a grande maioria manifesta-se em idade pediátrica, geralmente associada a sinais e sintomas de envolvimento multiorgânico. Estima-se que entre 5% a 10% das cardiomiopatias em idade pediátrica sejam devido a doenças metabólicas [2-5]. Nos adultos, as doenças hereditárias do metabolismo são responsáveis por uma menor proporção das cardiomiopatias, sendo que nesta faixa etária doença cardíaca isquémica e a diabetes são as duas principais causas de cardiomiopatias em países desenvolvidos. Nesta faixa etária, as cardiomiopatias metabólicas podem-se manifestar de forma isolada ou até subclínica, o que contribui para a sua subnotificação.

## Cardiomiopatias metabólicas: da genética ao fenótipo cardíaco

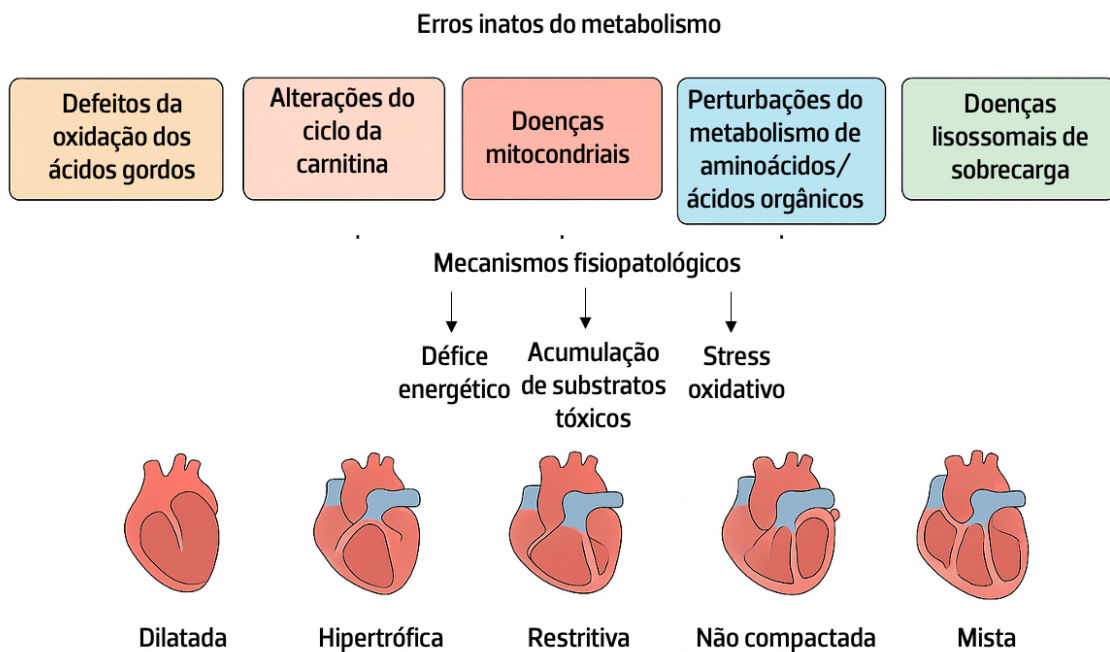


Figura 1 - Principais vias metabólicas associadas a cardiomiopatias e tipos de alterações cardíacas observadas.

Assim como a idade de apresentação, também as manifestações clínicas são muito variáveis, podendo as cardiomiopatias apresentar-se como uma diminuição da capacidade para realizar exercício físico, edema, taquipneia ou dispneia, ou ainda aumento da frequência de infeções respiratórias. A ocorrência de palpitações ou episódios de síncope são sinais clássicos de doenças que afetam o ritmo cardíaco. Em situações de maior gravidade pode ocorrer morte súbita devido a fibrilação ou taquicardia ventricular. As apresentações clínicas clássicas das cardiomiopatias metabólicas incluem as cardiomiopatias hipertróficas, dilatadas ou restritivas, taquiarritmias, defeitos de condução, disfunções valvulares e morte súbita. Como a generalidade das doenças hereditárias do metabolismo, as cardiomiopatias metabólicas podem estar associadas a diferentes padrões de hereditariedade, que incluem modos de transmissão autossómico recessivo, dominante, ligados ao cromossoma X e ainda herança mitocondrial, podendo apresentar graus de penetrância variável, observável até entre diferentes gerações de uma mesma família. Esta facto associado à variabilidade fenotípica, cria bastantes dificuldades à exploração das bases moleculares subjacentes.

Muito raramente o coração é o único órgão afetado neste grupo de patologias. Sabe-se que em algumas das patologias, como a doença de Pompe ou algumas doenças mitocondriais, o



envolvimento cardíaco claramente domina a apresentação clínica. No entanto em outras doenças metabólicas pode ser um achado menor, descoberto no decurso de uma avaliação global do indivíduo, como por exemplo nas mucopolissacaridoses ou acidúrias orgânicas.

Fisiopatologicamente, estas doenças caracterizam-se por uma perturbação profunda do metabolismo celular, que compromete principalmente a função miocárdica. A disfunção mitocondrial, componente central na maioria destas patologias, resulta numa depleção crónica de ATP e a subsequente incapacidade do miocárdio em manter a homeostasia energética necessária para a sua contratilidade e integridade estrutural [6]. Nas doenças metabólicas de acumulação, como por exemplo na doença de Fabry, que faz parte do grupo das doenças lisossomais de sobrecarga, verifica-se uma acumulação progressiva de esfingolípidos no tecido cardíaco, induzindo alterações morfológicas, inflamação crónica e disfunção valvular [7]. Estes processos conduzem a alterações estruturais cardíacas, disfunção sistólica e diastólica, arritmias ventriculares e, em muitos casos, insuficiência cardíaca e morte súbita. Do ponto de vista funcional as cardiomiopatias que se apresentam na idade pediátrica podem classificar-se em hipertrófica, dilatada, hipertrófica-hipocontrátil (também designada do tipo misto), restritiva ou ainda do tipo não compactado. De uma maneira geral, com exceção das doenças mitocondriais, a maior parte dos erros inatos do metabolismo está associado a um tipo específico de cardiomiopatia. A hipertrofia pode ser devida à acumulação no miocárdio de material não metabolizado (ex. doença de Pompe, onde se acumula glicogénio nos lisossomas), podendo ser também o resultado do mecanismo adaptativo a uma deficiente função contráctil, ou ainda o resultado de défices energéticos. A dilatação do coração é a consequência de um órgão pouco funcional que não consegue contrair de forma eficiente e que se adapta dilatando e mudando de forma. Esta adaptação cardíaca está geralmente associada a doenças metabólicas que conduzem a défices energéticos ou acumulação de intermediários tóxicos, como por exemplo algumas acidúrias orgânicas. No que diz respeito às cardiomiopatias do tipo misto: hipertrófica-hipocontractil, elas geralmente representam uma transição das formas hipertróficas para dilatada e podem surgir associadas a algumas formas de défices da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, doenças mitocondriais ou ainda doenças de acumulação. A forma não compactada, que se caracteriza por um miocárdio que é morfológicamente a um miocárdio embrionário, é sugestivo de algumas doenças mitocondriais, como por exemplo a síndrome de Barth [2].



O metabolismo cardíaco tem como finalidade primária a produção de energia para o processo contráctil, podendo para isso utilizar vários substratos energéticos, onde se incluem os carboidratos, lípidos, aminoácidos ou corpos cetónicos. Assim como o musculo esquelético, também o miocárdio possui reservas energéticas assentes em compostos fosfatados, como a fosfocreatina, e também glicogénio. A adaptação do miocárdio à utilização destes diferentes substratos é conseguida através de complexos mecanismos de regulação da expressão génica, das atividades enzimáticas e vias de sinalização [8]. Antes do nascimento, a energia necessária à função cardíaca tem fundamentalmente origem na oxidação de substratos através da glicólise, que conduzem à produção de piruvato e consequentemente à produção de ATP na mitocôndria. Em todo o caso, convém notar que no período pré-natal, o miocárdio tolera melhor o metabolismo glicolítico anaeróbico do que após o nascimento. Aliás, é nesta fase de transição que muitas vezes se revelam e desenvolvem cardiomiopatias metabólicas, que não se manifestavam no período pré-natal. Algumas semanas após o nascimento, os principais substratos energéticos utilizados pelo miocárdio passam a ser os ácidos gordos e os carboidratos, com particular relevância para a glicose [8]. Com esta mudança metabólica, mesmo em situações em que a glicose se torna limitante (hipoglicemia) é agora possível o miocárdio manter a sua função. Durante períodos de elevadas necessidades energéticas e de maior débito cardíaco, ocorre a utilização conjunta de ácidos gordos e de glicose para a produção de ATP. O miocárdio de um indivíduo adulto produz ATP a partir da oxidação de ácidos gordos, numa percentagem de aproximadamente 70%, sendo o restante produzido a partir da oxidação de glicose (ou glicose-1-fosfato, se esta tiver origem na utilização do glicogénio do musculo cardíaco) [8].

O transporte dos ácidos gordos de cadeia longa para o interior da mitocôndria, de forma que possam ser completamente oxidados a água e CO<sub>2</sub>, com a produção de ATP, requer carnitina, enquanto o transporte dos ácidos gordos de cadeia média/curta atravessam livremente a membrana mitocondrial [2]. Como o coração é muito dependente da oxidação de ácidos gordos para a produção de energia, é particularmente sensível a patologias que afetem esta via metabólica ou vias metabólicas interrelacionadas (ex. défices da cadeia transportadora de eletrões).

O transporte da glicose através da membrana plasmática dos cardiomiócitos requer transportadores, nomeadamente as proteínas GLUT1 e GLUT4, que são diferencialmente expressas em função da idade do indivíduo e do seu estado metabólico [2]. Uma vez no interior



da célula a glicose é fosforilada a glicose-6-fosfato e oxidada a piruvato através da glicólise. Dependendo da disponibilidade de oxigénio o piruvato pode completar a sua oxidação no ciclo de Krebs, enquanto que em situações de limitação de oxigénio (que limite o funcionamento mitocondrial, nomeadamente da cadeia transportadora de eletrões) pode ser metabolizado a lactato. No entanto, a produção de energia através da glicólise anaeróbia, com a produção de lactato, consegue apenas aportar cerca de 10% a 30% da energia necessária ao miocárdio e por um tempo de apenas 1 a 2 minutos [8]. O glicogénio armazenado no musculo cardíaco pode ser degradado a glicose-1-fosfato que depois é oxidado pela glicólise [8].

Ao longo das últimas décadas, disfunções em várias vias metabólicas têm sido classicamente associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatias, nomeadamente os défices da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, doenças mitocondriais, doenças lisossomais de sobrecarga, glicogenoses, défices da glicosilação das proteínas e acidúrias orgânicas.

## **Grupos de doenças metabólicas classicamente associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatias**

### **1.1 Doenças da $\beta$ -Oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos**

As doenças hereditárias que comprometem a oxidação mitocondrial dos ácidos gordos e o ciclo da carnitina constituem um grupo de erros inatos do metabolismo, com repercussões sistémicas graves, particularmente ao nível cardíaco. A dependência do miocárdio da  $\beta$ -oxidação mitocondrial para obtenção de energia torna estas vias críticas. Um comprometimento desta via metabólica compromete a produção de ATP e conduz frequentemente à cardiomiopatia metabólica, com início precoce e potencialmente fatal [2-4, 6]. A  $\beta$ -oxidação ocorre na matriz mitocondrial e requer o transporte prévio de ácidos gordos de cadeia longa, mediado pelo sistema carnitina-palmitoil transferase (CPT) e pela translocase carnitina-acilcarnitina. Quando há falência em qualquer componente desta via, acumulam-se intermediários lipídicos tóxicos e ocorre falência bioenergética, em particular no miocárdio, onde o défice energético compromete gravemente a contratilidade e promove remodelamento patológico [5, 9]. Se detetadas precocemente, estas patologias podem ter intervenções terapêuticas eficazes, o que faz com que estejam incluídas no painel de doenças rastreadas em grande parte dos Programas de Rastreio Neonatal.

São vários os  $\beta$ -Oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos classicamente associados ao desenvolvimento de cardiomiopatias.

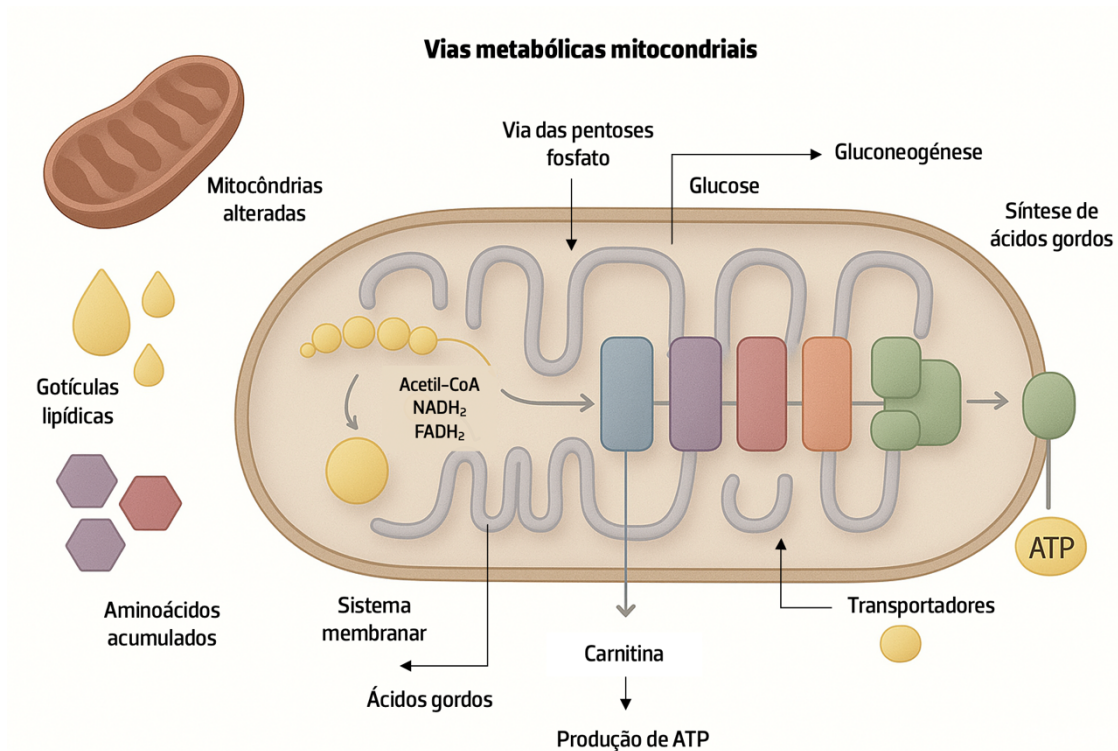


Figura 2 - Esquema representativo das principais vias metabólicas mitocondriais. A ilustração mostra a  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos, a produção de Acetil-CoA, NADH e FADH<sub>2</sub>, a integração no ciclo de Krebs e a transferência de elétrons para a cadeia respiratória mitocondrial, culminando na síntese de ATP. Estão representadas alterações metabólicas associadas, como acumulação de gotículas lipídicas e aminoácidos, bem como o papel da carnitina e dos transportadores na homeostase energética.

### 1.1.1 Deficiência do Transportador da Carnitina

Mutações no gene SLC22A5, que codifica o transportador da carnitina OCTN2, comprometem o transporte da carnitina para o interior das células, conduzindo à sua depleção intracelular. Esta falência inibe a entrada de ácidos gordos de cadeia longa na mitocôndria, impedindo a sua  $\beta$ -oxidação. Como consequência, ocorre acumulação de lipídios e défice de produção de ATP, particularmente no coração, podendo manifestar-se como cardiomiopatia dilatada. A suplementação com L-carnitina pode restaurar parcialmente a função mitocondrial, desde que administrada precocemente [2, 4, 5, 9].

### 1.1.2 Deficiência de Carnitina Palmitoiltransferase I (CPT I)

A Carnitina Palmitoiltransferase I (CPT I), codificada pelo gene CPT1A no fígado e pelo gene CPT1B nos tecidos musculares, incluindo o miocárdio, desempenha um papel essencial na conversão de acil-CoA de cadeia longa em acilcarnitina na membrana mitocondrial externa,



constituindo o passo inicial e regulatório do transporte de ácidos gordos de cadeia longa para a matriz mitocondrial [4, 5, 9]. A deficiência desta enzima resulta na incapacidade de os ácidos gordos atravessarem a membrana mitocondrial, promovendo acumulação citosólica de lipídios e comprometendo gravemente a produção de ATP a partir da  $\beta$ -oxidação. Clinicamente, esta condição manifesta-se predominantemente com hipoglicemia, hepatomegalia e acidose metabólica; no entanto, o comprometimento cardíaco, embora menos frequente, pode ser clinicamente relevante, especialmente durante períodos de stress metabólico em que o miocárdio depende quase exclusivamente da oxidação de ácidos gordos para sustentar a contratilidade [2-6, 9].

### **1.1.3 Deficiência de Carnitina Palmitoiltransferase II (CPT II)**

A Carnitina Palmitoiltransferase II (CPT II), codificada pelo gene CPT2, catalisa a reacilação de acilcarnitinas na matriz mitocondrial. A sua deficiência provoca interrupção final da via da carnitina e impede o início da  $\beta$ -oxidação. A acumulação de acilcarnitinas, que são tóxicas para as mitocôndrias, leva à disfunção energética e apoptose. As formas neonatais e infantis apresentam-se com insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia hipertrófica e falência multiorgânica precoce [2-5, 9].

### **1.1.4 Deficiência de Carnitina-Acilcarnitina Translocase (CACT)**

Na deficiência em **Carnitina-Acilcarnitina Translocase**, causada por mutações no gene SLC25A20, está comprometida a troca entre acilcarnitina e carnitina livre através da membrana mitocondrial interna da mitocôndria. Esta interrupção bloqueia o fluxo de substratos para a  $\beta$ -oxidação e impede a regeneração de carnitina livre, essencial ao ciclo. A falência energética é grave e abrupta, levando a lesão celular aguda, com manifestação precoce de cardiomiopatia hipertrófica, disfunção hepática e acidose metabólica [4-6, 9].

### **1.1.5 Deficiência de Desidrogenase de Cadeia Muito Longa (VLCAD)**

A **Desidrogenase de Cadeia Muito Longa**, codificada pelo gene ACADVL, catalisa a primeira reação da  $\beta$ -oxidação de ácidos gordos de cadeia muito longa. A sua deficiência conduz à acumulação de intermediários lipídicos e ao bloqueio dos ciclos oxidativos. A resultante falência bioenergética e toxicidade lipídica promovem disfunção contráctil, fibrose e hipertrofia miocárdica. Os lactentes afetados apresentam cardiomiopatia hipertrófica, hipoglicemia e hepatomegalia [2-6, 9].



### **1.1.6 Deficiência de Desidrogenase 3-hidroxi-acil-CoA de cadeia longa/Défice completo da proteína trifuncional mitocondrial (LCHAD/MTP)**

A proteína trifuncional mitocondrial (MTP) é responsável por três etapas consecutivas da  $\beta$ -oxidação. As suas subunidades alfa e beta são responsáveis pelas atividades de enoyl-CoA hidratase, 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase e 3-cetoacil-CoA-tiolase. Na deficiência em LCHAD está comprometida apenas a atividade de desidrogenase. A sua deficiência causa acumulação de ácidos gordos hidroxilados, que exercem toxicidade direta sobre as mitocôndrias, promovendo apoptose, fibrose e disfunção cardíaca. A cardiomiopatia é geralmente do tipo hipertrófico [2, 4, 5, 9].

### **1.1.7 Deficiência Múltipla de Acil-CoA Desidrogenases (MADD)**

Decorrente de mutações nos genes ETFA, ETFB ou ETFDH, que codificam o complexo proteico da flavoproteína transportadores de eletrões (ETF - Electron Transfer Flavoprotein). Este complexo é um elo central na transferência de eletrões provenientes de várias flavoenzimas (incluindo as desidrogenases dos ciclos de  $\beta$ -oxidação) e a cadeia transportadora de eletrões. Quando há perturbações ao funcionamento deste complexo, a atividade das enzimas dependentes de FAD, fica secundariamente comprometida. A resultante disfunção mitocondrial é sistémica e severa, com acentuado défice energético. A cardiomiopatia dilatada com acidose metabólica e falência multiorgânica são frequentes nas formas neonatais, mas também podem ocorrer nas mais tardias. Em formas riboflavina-responsivas (associadas a algumas mutações específicas no gene ETFDH), a suplementação vitamínica pode restaurar em parte a atividade enzimática e melhorar significativamente a função cardíaca [2, 3, 5, 6, 9]. Em suma, a fisiopatologia destas doenças baseia-se na falência da  $\beta$ -oxidação mitocondrial, provocando défice de ATP, acumulação de metabólitos tóxicos e consequente lesão celular, em particular no miocárdio. A compreensão aprofundada destes mecanismos é crucial para uma abordagem terapêutica precoce e eficaz, que pode alterar decisivamente o prognóstico.

## **1.2 Doenças mitocondriais**

Um outro grupo de doenças metabólicas classicamente associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatias são as doenças mitocondriais, também designadas de citopatias mitocondriais. Elas representam um grupo heterogéneo de patologias de base genética, cuja origem tanto pode residir em mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) como no DNA nuclear (nDNA), afetando diretamente a função bioenergética celular. Embora tradicionalmente



descritas como distúrbios do metabolismo energético (fundamentalmente com um comprometimento primário da cadeia transportadora de eletrões), estas doenças envolvem um leque fisiopatológico mais abrangente, comprometendo funções como o metabolismo lipídico, a sinalização redox e a homeostase do cálcio [6]. Dada a elevada dependência energética do miocárdio, o coração é frequentemente um dos órgãos mais afetados, manifestando-se precocemente através de diferentes formas de cardiomiopatia [2, 4, 6]. Ao contrário dos défices da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos, as opções e eficácia terapêutica nas doenças mitocondriais é muito limitada.

A cadeia respiratória mitocondrial é composta por cinco complexos enzimáticos (I a V), cuja atividade coordenada é essencial para a fosforilação oxidativa e síntese de ATP. Mutações em genes do mtDNA (como MT-ND1 a MT-ND6, MT-CO1 a MT-CO3, MT-ATP6) ou do nDNA (como NDUFS, SURF1) comprometem a integridade desta via metabólica, resultando em disfunção bioenergética celular [5, 6]. Fisiopatologicamente, estas deficiências originam um desequilíbrio entre a oferta e a necessidade energética (com deficiência de ATP), acumulando NADH, reduzindo o potencial de membrana mitocondrial e promovendo a geração de espécies reativas de oxigénio (ROS). Este stress oxidativo desencadeia mecanismos apoptóticos e disfunção contrátil miocárdica [4, 6].

O complexo I é o mais frequentemente afetado, estando associado a cardiomiopatia hipertrófica, disfunção sistólica e arritmias. As deficiências dos complexos II e III, embora menos comuns, também induzem lesão miocárdica precoce em formas infantis. A deficiência do complexo IV (COX) pode desencadear quadros graves como a síndrome de Leigh, frequentemente com envolvimento cardíaco. Já a deficiência do complexo V, responsável pela síntese de ATP, está associada a acidose láctica, atraso do desenvolvimento e cardiomiopatia dilatada [5, 6, 9].

A síndrome de Kearns-Sayre (KSS) é uma doença mitocondrial que resulta de grandes deleções do mtDNA, afetando múltiplos genes envolvidos na fosforilação oxidativa. O principal mecanismo fisiopatológico reside na perda progressiva de capacidade oxidativa das células musculares, incluindo os cardiomiócitos, e redução global da função mitocondrial [5, 6]. Este défice compromete a produção de ATP, promove a acumulação de intermediários metabólicos e aumenta a suscetibilidade à apoptose. No coração, tal desregulação traduz-se frequentemente em bloqueios de condução auriculoventricular, podendo evoluir para



bradicardia extrema e morte súbita. A presença de cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, embora menos prevalente, agrava significativamente o prognóstico [2, 4].

A síndrome de Barth é uma outra doença mitocondrial, com um modo de hereditariedade ligado ao cromossoma X, e é causada por mutações no gene TAZ, responsável pela síntese da tafazina – uma enzima essencial para a maturação da cardiolipina, fosfolípido que estabiliza os complexos da cadeia respiratória. Esta patologia compromete a estrutura das cristas mitocondriais e a eficiência da fosforilação oxidativa [5, 6]. A nível cardíaco, a patologia manifesta-se por uma miocardiopatia dilatada (non-compaction), frequentemente grave e de início neonatal. A incapacidade de gerar energia suficiente num tecido com alta exigência metabólica, como o miocárdio, promove falência contrátil precoce. Simultaneamente, o défice energético interfere com a maturação das fibras cardíacas, justificando a morfologia característica da doença [4, 6]. Adicionalmente, o stress oxidativo mitocondrial, a apoptose aumentada e a alteração da biogénese mitocondrial contribuem para a deterioração progressiva da função cardíaca. Apesar da ausência de terapêuticas específicas, o suporte precoce com terapêutica da insuficiência cardíaca, vigilância intensiva e investigação em curso sobre terapia génica abrem novas perspetivas terapêuticas [2, 3, 5].

### **1.3 Perturbações do Metabolismo dos Aminoácidos e Ácidos Orgânicos**

As perturbações do metabolismo dos aminoácidos e dos ácidos orgânicos constituem um conjunto heterogéneo de erros inatos do metabolismo, muitas vezes subdiagnosticados, mas clinicamente relevantes pela sua associação a descompensações metabólicas graves e envolvimento multissistémico, incluindo cardíaco. Estas doenças genéticas resultam de defeitos enzimáticos específicos ou do transporte mitocondrial, conduzindo à acumulação de metabolitos tóxicos que comprometem várias funções celulares essenciais – com especial impacto no coração, cuja elevada exigência energética o torna particularmente vulnerável [4, 5].

A nível fisiopatológico, a acumulação de ácidos orgânicos interfere diretamente com a função mitocondrial, prejudicando a fosforilação oxidativa, promovendo a produção excessiva de espécies reativas de oxigénio e induzindo acidose metabólica. Este ambiente intracelular hostil desencadeia falência energética e apoptose, sendo o miocárdio um dos órgãos-alvo mais afetados [4,6].



De entre as acidúrias orgânicas temos a considerar as acidúrias propiónicas e metilmalónica. Ambas resultam de defeitos na via de catabolismo de aminoácidos ramificados e ácidos gordos de cadeia ímpar. Na acidúria propiónica, variantes patogénicas nos genes PCCA ou PCCB, que codificam a enzima propionil-CoA carboxilase, levam à acumulação de propionil-CoA e derivados citotóxicos. Na acidúria metilmalónica, variantes patogénicas no gene MUT, que codifica a enzima metilmalonia-CoA mutase comprometem a conversão de metilmalonil-CoA em succinil-CoA [5, 9]. Variantes patogénicas em genes que codifiquem proteínas do metabolismo das cobalaminas e que resultem numa diminuição de disponibilidade de adenosilcobalamina (cofator da metilmalonia-CoA mutase) também em acidúria metilmalónica [1, 8]. Este bloqueio metabólico provoca uma cascata de consequências bioquímicas: os intermediários acumulados são tóxicos, comprometem a produção de ATP e induzem stress oxidativo. No miocárdio, este desequilíbrio traduz-se em cardiomiopatia – geralmente dilatada, mas podendo também apresentar características hipertrofiadas. Disfunção ventricular, arritmias, prolongamento do intervalo QT e insuficiência cardíaca são descritos, especialmente em contextos de descompensação aguda [2, 4]. A terapêutica visa minimizar a produção de metabolitos tóxicos (restrição proteica), favorecer a sua excreção (ex. suplementação com carnitina) e, no caso da AMM por deficiência de adenosilcobalamina, efetuar uma administração terapêutica.. O transplante hepático tem sido considerado em formas graves, com efeitos benéficos também a nível cardíaco [5].

Outras acidúrias orgânicas a considerar são a deficiência de  $\beta$ -cetotiolase e a acidúria malónica. A deficiência de  $\beta$ -cetotiolase, causada por variantes patogénicas no gene ACAT1, compromete o catabolismo da isoleucina e dos corpos cetónicos. A acumulação de 2-metil-3-hidroxi-butirato interfere na homeostase energética, em especial durante períodos de jejum ou stress metabólico (ex. infeções), precipitando episódios de acidose, cetonúria e hipoglicemia. Embora o envolvimento cardíaco seja menos frequente, pode ocorrer cardiomiopatia dilatada em crises metabólicas [4].

Já na acidúria malónica, resultante de variantes patogénicas no gene MLYCD que codifica a enzima malonil-CoA descarboxilase, impede a conversão de malonil-CoA em acetil-CoA. A acumulação de malonil-CoA inibe a CPT I, bloqueando a  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos de cadeia longa. Esta interrupção do fornecimento energético afeta profundamente o miocárdio, levando à instalação precoce de cardiomiopatia dilatada, muitas vezes rapidamente progressiva [5, 9]. O bloqueio do metabolismo lipídico, particularmente em órgãos com alta



exigência energética, origina uma situação crítica de comprometimento celular. Os cardiomiócitos, privados de substrato energético, entram em falência funcional, levando a alterações estruturais e contrácteis, que no entanto poderão ser reversíveis com intervenção precoce [6]. A abordagem terapêutica inclui dieta pobre em substratos precursores, suplementação com carnitina e cuidados cardiológicos regulares. A monitorização precoce é essencial, dada a possibilidade de evolução silenciosa até manifestações cardíacas agudas [2,5].

#### **1.4 Doenças de lisossomais de sobrecarga**

Um outro grupo de doenças metabólicas associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatias, são as doenças lisossomais de sobrecarga (DLSs). As DLSs são patologias genéticas raras causadas por deficiências enzimáticas específicas (hidrólases ácidas lisossomais) que impedem a degradação adequada de substratos dentro dos lisossomas. Esta falência leva à acumulação progressiva de macromoléculas não metabolizadas, originando disfunção celular, inflamação crónica e lesão tecidular multissistémica. O coração, devido à sua elevada exigência metabólica, é frequentemente um dos órgãos mais comprometidos, com manifestações como cardiomiopatia hipertrófica, disfunção valvular e, em casos graves, insuficiência cardíaca congestiva [2, 4-6, 9]. Do ponto de vista fisiopatológico, o impacto ultrapassa o simples efeito de acumulação: há ativação de vias inflamatórias, stress oxidativo, alterações estruturais e apoptose celular. Esta cascata de eventos contribui para um quadro progressivo de disfunção miocárdica, cuja gravidade está fortemente associada à carga de substrato acumulado e à resposta inflamatória induzida [4, 6].

De entre as DLSs mais frequentemente associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatias temos a doença de Pompe, também designada por glicogenose tipo II. A doença de Pompe é provocada pela deficiência da enzima lisossómica alfa-glicosidase ácida (GAA), essencial para a degradação do glicogénio intralisossomal. Este défice enzimático, decorrente de mutações no gene GAA, leva à acumulação maciça de glicogénio em células musculares, com destaque para o músculo cardíaco [5, 9]. A forma infantil clássica, de início precoce, cursa com cardiomiopatia hipertrófica grave, associada a espessamento septal e disfunção diastólica, podendo evoluir rapidamente para insuficiência cardíaca. A sobrecarga lisossómica compromete a integridade mitocondrial, promove ativação autofágica aberrante e desorganiza a arquitetura contráctil dos cardiomiócitos, resultando numa falência energética



e estrutural do miocárdio [5, 6]. A terapia de substituição enzimática (ERT) com enzima recombinante permitiu uma mudança paradigmática no tratamento, com melhoria da função cardíaca e prolongamento da sobrevivência. No entanto, a resposta à ERT varia conforme o genótipo, imunogenicidade e precocidade do tratamento, sendo por isso estudadas novas abordagens como a terapia génica e os moduladores da autofagia [3, 4, 6].

Uma outra DLS associada ao desenvolvimento de cardiomiopatias é mucopolissacaridose tipo I (MPS I). A MPS I resulta da deficiência da enzima alfa-L-iduronidase, codificada pelo gene IDUA, responsável pela degradação de glicosaminoglicanos (GAGs) como o dermatan e o heparan sulfato. A acumulação destes polímeros afeta numerosos tecidos, incluindo o miocárdio, válvulas cardíacas e artérias coronárias [5, 9]. A nível cardíaco, a fisiopatologia é dominada pela infiltração de GAGs, que espessam as válvulas, distorcem a estrutura miocárdica e alteram a função contráctil. Resulta frequentemente em cardiomiopatia hipertrófica e insuficiência valvular mitral ou aórtica, com possível evolução para insuficiência cardíaca se não tratada [2, 4].

Nas formas severas (síndrome de Hurler), o transplante hematopoiético continua a ser a única terapêutica capaz de modificar o curso neurológico. Já a terapia de substituição enzimática melhora significativamente as manifestações clínicas, incluindo as cardíacas, especialmente quando iniciada precocemente. No entanto, a baixa penetração da enzima recombinante no tecido cardíaco limita a sua eficácia a longo prazo, motivo pelo qual estão em investigação novas estratégias de entrega da terapia no tecido e terapias combinadas [5-7].

## **1.5 Alterações do Metabolismo do Glicogénio**

As glicogenoses e outras patologias relacionadas com o metabolismo do glicogénio representam um conjunto de doenças metabólicas hereditárias com repercussões cardíacas relevantes, muitas vezes subvalorizadas na prática clínica. O denominador comum reside na disfunção energética celular resultante da acumulação patológica de glicogénio ou a sua depleção, que compromete a estrutura e função do miocárdio [2, 4- 6, 9].

São várias as glicogenoses de resultam em cardiomiopatias, sendo de salientar as glicogenoses tipo II, tipo IV e tipo IX.

### **1.5.1 Glicogenose tipo III (GSD III) – Deficiência da enzima desramificante**

A deficiência na enzima desramificante do glicogénio (glicogenose tipo III - GSD III), causada por mutações no gene AGL, leva à acumulação de glicogénio especialmente no fígado,

músculos esqueléticos e coração. Na forma IIIa, é frequente o desenvolvimento de cardiomiopatia hipertrófica, iniciando-se na infância e agravando-se progressivamente.

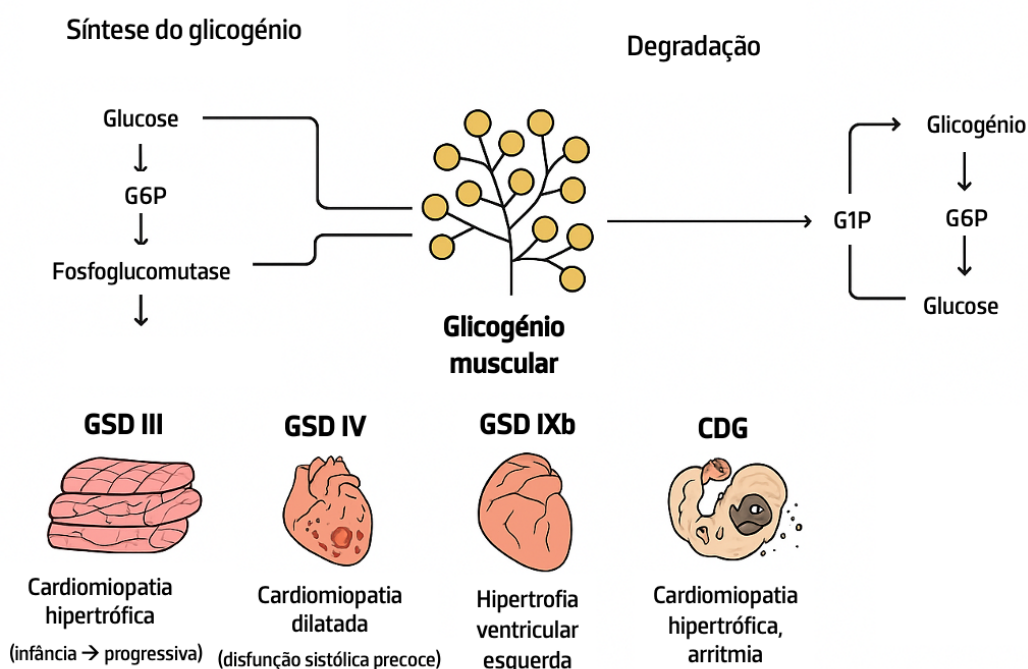


Figura 3 - Representação esquemática da via de síntese e degradação do glicogénio muscular e sua relação com doenças metabólicas associadas a cardiopatias. A glucose é fosforilada a glucose-6-fosfato (G6P), que através da ação da fosfoglucomutase origina glucose-1-fosfato (G1P), precursor da síntese de glicogénio. Em sentido inverso, a degradação do glicogénio origina G1P, que pode ser convertido em G6P e subsequentemente em glucose. Defeitos enzimáticos nestas vias estão implicados em várias glicogenoses e doenças congénitas da glicosilação (CDG), frequentemente associadas a comprometimento cardíaco. Destacam-se: GSD III – cardiomiopatia hipertrófica de início na infância e evolução progressiva; GSD IV – cardiomiopatia dilatada com disfunção sistólica precoce; GSD IXb – hipertrofia ventricular esquerda; CDG – cardiomiopatia hipertrófica acompanhada de arritmias.

A fisiopatologia cardíaca assenta na deposição de glicogénio nas fibras do miocárdio, com interferência na contratilidade e remodelamento ventricular. Embora frequentemente bem tolerada nos estágios iniciais, a progressão pode culminar em insuficiência cardíaca ou arritmias. O tratamento centra-se na abordagem dietética rigorosa, mas o envolvimento cardíaco exige vigilância ecocardiográfica contínua [2, 4, 5].

### 1.5.2 Glicogenose tipo IV (GSD IV) – Deficiência da enzima ramificante

A glicogenose tipo IV (GSD IV), deficiência na enzima ramificante do glicogénio, é causada por variantes patogénicas no gene GBE1, e resulta em corpos de poliglucosano, estruturas insolúveis e citotóxicas que se acumulam em vários tecidos, incluindo o miocárdio. A cardiomiopatia dilatada resultante caracteriza-se por disfunção sistólica precoce e risco elevado de falência cardíaca ou morte súbita. A disrupção sarcomérica e a apoptose celular induzida por sobrecarga glicogénica constituem os principais mecanismos fisiopatológicos. O



tratamento permanece limitado a medidas de suporte, sendo o transplante hepático apenas útil em casos sem envolvimento extra-hepático [2, 5, 6].

### **1.5.3 Glicogenose tipo IXb (GSD IXb) – Deficiência de fosforilase b quinase**

A GSD IXb, **Deficiência de fosforilase b quinase**, de herança autossómica recessiva, devido a mutações no gene PHKB, tem expressão predominantemente hepática, mas há relatos de hipertrofia ventricular esquerda, mesmo em doentes assintomáticos. A fisiopatologia envolve não só acumulação de glicogénio no miocárdio, mas também alterações subtis do metabolismo energético intracelular. Embora raramente evolua para insuficiência cardíaca, a deteção precoce destas alterações justifica uma estratégia de monitorização longitudinal proactiva, mesmo em casos com sintomas discretos [3-5].

### **1.5.4 Perturbações da glicosilação (CDG)**

Um outro grupo de doenças metabólicas associadas a cardiomiopatias são dos défices de glicosilação das proteínas. As doenças congénitas da glicosilação (CDG) constituem um grupo diverso de erros inatos da modificação pós-traducional de proteínas. A cardiomiopatia hipertrófica é uma complicação descrita em múltiplos subtipos, frequentemente associada a edema, disfunção ventricular e arritmias. A instabilidade proteica, disfunção mitocondrial secundária e stress oxidativo são mecanismos centrais da fisiopatologia cardíaca nestes doentes. A extrema variabilidade fenotípica, mesmo entre indivíduos com o mesmo subtipo, reflete a complexidade deste processo bioquímico. O tratamento é maioritariamente sintomático, com exceções raras como o MPI-CDG, que responde à suplementação com manose [2, 4- 6].

## **1.6 Diagnóstico das cardiomiopatias metabólicas**

Após o reconhecimento clínico da existência de uma cardiomiopatia, a correta e precisa identificação da sua etiologia é absolutamente essencial para o início de um tratamento adequado e ajustado à causa determinada. Este facto torna-se ainda mais relevante, numa era de forte expansão da medicina de precisão, com o desenvolvimento de terapias específicas para algumas mutações em alguns genes [8]. Assim sendo, os testes laboratoriais utilizados para a investigação de uma cardiomiopatia, devem ter como um dos objetivos o reconhecimento de situações para as quais exista um tratamento [10].

Tendo em consideração a etiologia diversa e complexa das cardiomiopatias metabólicas, as abordagens laboratoriais devem elas também permitir abarcar um leque alargado de



diagnósticos, como elevados níveis de sensibilidade, especificidade, não nos podendo esquecer da exequibilidade. Classicamente incluem a realização de um hemograma, doseamento de lactato e piruvato, gasometriadoseamento da glicose, ureia, ácido úrico, creatinina, transaminases, electrólitos, creatina cinase, doseamento de aminoácidos plasmáticos, doseamento de acilcarnitinas plasmáticas, perfil de ácidos orgânicos urinários e perfil das isoformas da transferrina [11]. Este painel de testes bioquímicos é eficaz para a identificação de muitas das mais prevalentes doenças metabólicas associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatias, como por exemplo os défices da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos ou acidúrias orgânicas. No entanto, existem patologias e grupos de patologias para as quais os biomarcadores bioquímicos não existem, apresentam uma sensibilidade deficitária ou são de colheita muito invasiva, como é por exemplo o caso das doenças mitocondriais, das glicogenoses, dos défices da glicosilação das proteínas ou ainda nas formas menos severas de várias patologias onde os biomarcadores podem apresentar valores normais. Nestas situações a pesquisa de variantes patogénicas nos genes associados a estas patologias reveste-se de primordial importância [11].

Na última década o desenvolvimento e diminuição de custo da sequenciação de nova geração veio revolucionar o diagnóstico das doenças genéticas não sendo as doenças metabólicas uma exceção. No caso das cardiomiopatias metabólicas uma abordagem de diagnóstico genético permite não apenas aumentar de forma muito significativa a sensibilidade, mas também obter dados cruciais para uma eventual abordagem terapêutica de precisão.

## 1.7 Objetivos

Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo principal a elaboração de uma diretriz comparativa abrangente sobre os distintos tipos de cardiomiopatias metabólicas descritos na literatura científica. Esta diretriz pretende integrar, de forma clara e sistematizada, as vias metabólicas implicadas, bem como os principais genes e proteínas associados a cada entidade clínica, com o intuito de facilitar o diagnóstico diferencial e promover um encaminhamento terapêutico mais precoce e eficaz. Desta forma, ambiciona-se desenvolver uma ferramenta de cariz translacional, capaz de diminuir a distância entre os progressos científicos e a sua aplicação na prática clínica, contribuindo assim para a melhoria dos cuidados de saúde neste domínio.

Os objetivos específicos são:



- Identificação das doenças metabólicas e respetivos genes associados, relacionados na bibliografia com o desenvolvimento de cardiomiopatias.
- Correlação com o tipo de cardiomiopatia apresentada



## 2. Material e métodos

### 2.1 Definição dos termos de pesquisa

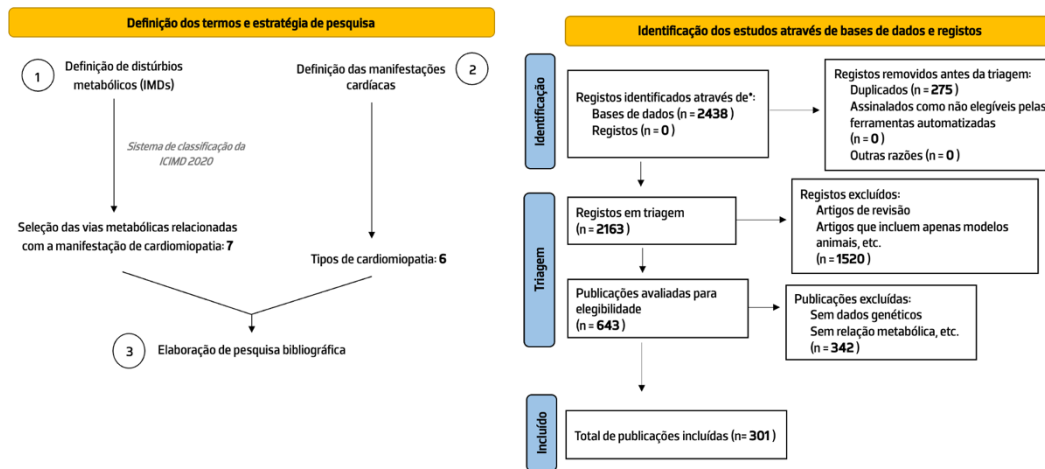


Figura 4 – PRISMA 2020 Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluem pesquisa em bases de dados, protocolos e outras fontes.

De forma a extrair os dados referentes às doenças metabólicas, respectivos genes associados e tipo de cardiomiopatia desenvolvida, foi efetuada uma revisão sistemática da literatura publicada entre 2020 e 2024. Para a nossa pesquisa sistemática de literatura, necessitamos de definir os sistemas de categorização para os Distúrbios Hereditários do Metabolismo e manifestações cardíacas. No que diz respeito às DMIs, apesar da falta de consenso universal no que diz respeito à classificação sistemática, optámos pela recentemente proposta Classificação Internacional das Perturbações Metabólicas Hereditárias (ICIMD) [3, 7]. Das 1450 patologias descritas pelo ICIMD, identificámos sete categorias de vias metabólicas relacionadas com a manifestação de cardiomiopatias: (1) defeitos da oxidação de ácidos gordos; (2) ciclo da carnitina; (3) doenças mitocondriais; (4) doenças do metabolismo de aminoácidos e ácidos orgânicos; (5) doenças do metabolismo do glicogénio; (6) doenças do lisossomais de sobrecarga; (7) deficiência de nutrientes. [4, 6] (Figura 1).

Para a classificação das manifestações cardíacas, utilizámos os termos obtidos através da análise dos artigos inseridos nesta revisão sistemática. No total, o nosso sistema inclui 6 tipos de cardiomiopatias, entre as quais: (1) cardiomiopatia hipertrófica, (2) cardiomiopatia dilatada, (3) cardiomiopatia mista, (4) cardiomiopatia restritiva, (5) cardiomiopatia de não compactação, (6) cardiomiopatia não especificada. (Tabela 1)



Tabela 1 – Classificação das cardiomiopatias utilizadas na pesquisa sistemática

CH	Cardiomiopatia hipertrófica
CD	Cardiomiopatia dilatada
CM	Cardiomiopatia mista
CR	Cardiomiopatia restritiva
CNCV	Cardiomiopatia de não compactação
NE	Não especificada

## 2.2 Pesquisa sistemática de literatura

Uma pesquisa bibliográfica abrangente baseada nas diretrizes PRISMA [2] foi conduzida em novembro de 2024 utilizando o PubMed, em conjunto com as bases de dados Scielo e Web of Science (Figura 1).

Cada manifestação incluída nos grupos de DMIs selecionados foi investigada nas bases de dados acima mencionadas para identificar artigos que relatem casos de doentes com DMI e manifestação de cardiomiopatia. Para a pesquisa foram utilizadas conjunções das palavras-chave: “cardiomyopathy”, “metabolism”, “genes”, “biomarkers”, “proteins”, “fatty acids”, “lipids”, “glycogen”, “lysosomes”, “amino acids”, “mitochondria”, “peroxisomes” and “carbohydrates”. Foram incluídos os artigos datados entre janeiro de 2020 e novembro de 2024 e cujo acesso completo estava disponível. Foram excluídos os artigos que reportavam resultados experimentais utilizando apenas modelos animais, revisões de literatura, artigos sem relevância metabólica e sem dados genéticos.

No sentido de completar os resultados da pesquisa entre 2020 e 2024 com outros resultados que eventualmente não tivessem sido publicados neste intervalo temporal, foram pesquisados artigos de revisão anteriores a 2020. Os artigos foram extraídos nas mesmas bases de dados utilizadas anteriormente e utilizando os mesmos termos. Neste caso apenas foram retirados artigos de revisão que tivessem informações sobre os genes relacionados com cardiomiopatias metabólicas que foram publicados até 2020.



### 3. Resultados

A revisão sistemática realizada conduziu à inclusão de 301 artigos, dos quais se extraiu a informação respeitante às doenças metabólicas, proteínas, genes e tipo de cardiomiopatia apresentada, estando os mesmos na tabela 3, que se encontra em anexo. Foram identificados 429 genes em cujas variantes patogénicas estão na origem do desenvolvimento de cardiomiopatias. [11, 15, 17, 18, 20–24, 26–32, 34–39, 42–57, 59–63, 65, 67–76, 78, 79, 81, 82, 85, 88–91, 94, 97–106, 108–164, 166–308, 320–323].

Até ao final de 2019, numerosas investigações consolidaram um conjunto significativo de genes em cujas variantes patogénicas se encontram na génese do desenvolvimento de cardiomiopatias metabólicas, abrangendo diversas vias metabólicas, incluindo a oxidação de ácidos gordos, o ciclo da carnitina, doenças mitocondriais, perturbações do metabolismo de aminoácidos e ácidos orgânicos, glicogénio e armazenamento lisossómico [2–4, 9, 315]. A pesquisa efetuada em artigos publicados até final de 2019 permitiu extrair a informação respeitante a mais 71 genes que se encontram na tabela 4, em anexo, e que têm como objetivo complementar os dados da tabela 3, reunindo vários genes documentados e respetivas vias metabólicas associadas e tipo de cardiomiopatia. [6, 11, 13, 14].

A revisão sistemática efetuada entre 2020 e 2024 juntamente com a pesquisa efetuada em artigos anteriores a 2020 permitiu extrair um total de 500 genes em cujas variantes patogénicas estão na origem do desenvolvimento de cardiomiopatias metabólicas. Pelo facto de existirem vários genes em cujas mutações resultam numa mesma doença metabólica, o número de doenças metabólicas cujo fenótipo clínico cursa pelo desenvolvimento de um tipo de cardiomiopatia não é de 500, mas será superior a 450, de acordo com a classificação fenotípica do OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man®. A grande maioria das patologias está relacionada com a função mitocondrial, onde se incluem os défices da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos e as doenças mitocondriais.

Da análise total dos dados extraídos é possível verificar que a cardiomiopatia dilatada e a cardiomiopatia mista são as mais prevalentes entre as associadas a doenças metabólicas (tabela 2; figura 5). No entanto, temos de ter em consideração que em muitas das referências bibliográficas extraídas e consultadas, não estava especificada o tipo de cardiomiopatia associada, mais precisamente em 44.8% dos casos (tabela 2; figura 6). De entre os genes identificados, há genes associados a diversas categorias de erros inatos do metabolismo,



incluindo defeitos da oxidação dos ácidos gordos, perturbações do metabolismo de aminoácidos e ácidos orgânicos, doenças de armazenamento de glicogénio e lisossómicas, bem como doenças mitocondriais (tabelas 3 e 4, em anexo).

Tabela 2 – Distribuição dos genes associados às diferentes cardiomiopatias metabólicas.

	CH	CD	CM	CR	NE	Total
Genes associados (N)	20	139	116	1	224	500
Genes associados (%)	4,0	27,8	23,2	0,2	44,8	

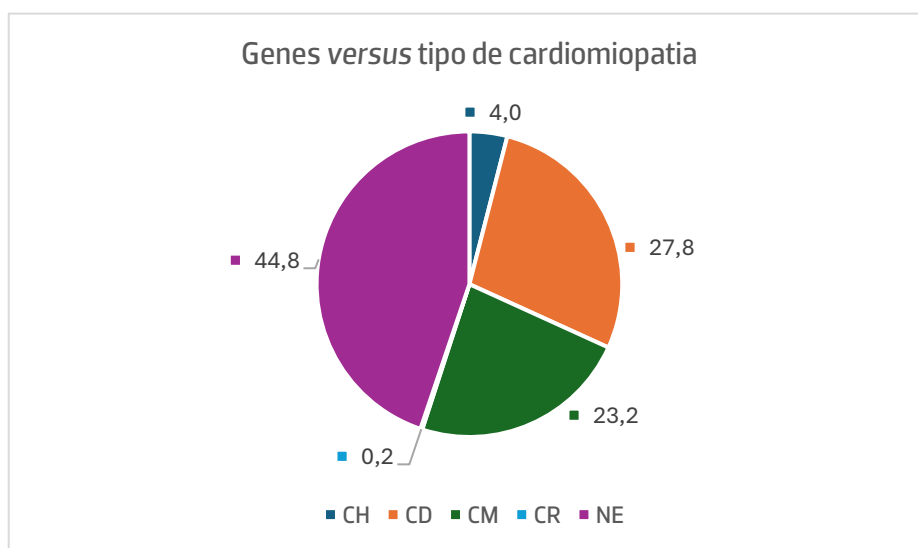


Figura 5 - Distribuição percentual dos genes associados por tipo de cardiomiopatia metabólica, incluindo casos não especificados (NE).

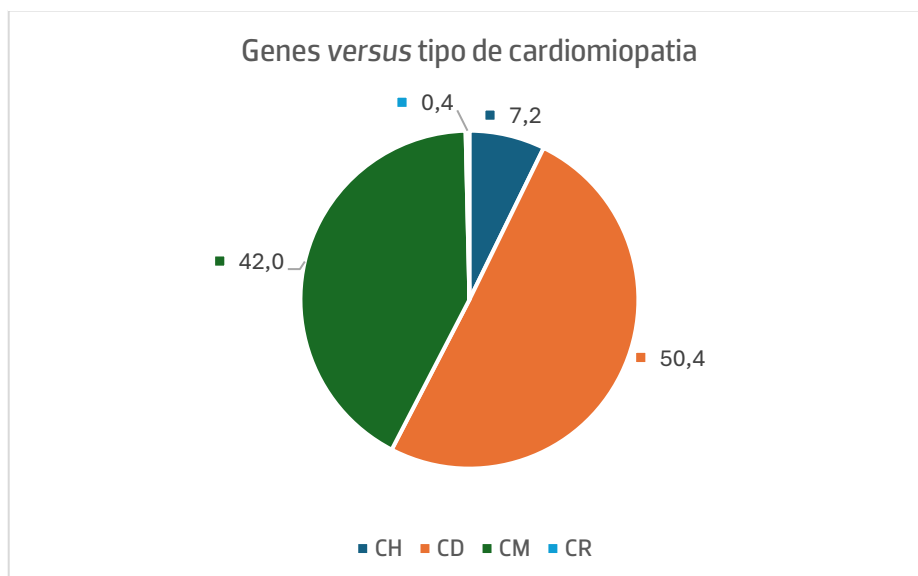


Figura 6 - Distribuição percentual dos genes associados por tipo de cardiomiopatia metabólica, excluindo casos não especificados (NE).



#### 4. Discussão

A presente revisão sistemática permitiu compilar os genes atualmente descritos em cujas variantes patogênicas se encontram associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatias de origem metabólica. Até ao momento, o conhecimento encontrava-se fragmentado em revisões focadas em subconjuntos de patologias, dificultando a compreensão global da sua relevância clínica [15–20]. A análise aqui apresentada, relacionando gene, via metabólica, doença associada e fenótipo cardíaco, oferecendo um enquadramento robusto que contribui para a clarificação da relação genótipo–fenótipo e constitui um recurso de valor para o diagnóstico diferencial.

Foram identificados 500 genes envolvidos, associados a diversas categorias de erros inatos do metabolismo, incluindo defeitos da oxidação dos ácidos gordos, perturbações do metabolismo de aminoácidos e ácidos orgânicos, doenças de armazenamento de glicogénio e lisossómicas, bem como doenças mitocondriais. Apesar da heterogeneidade genética, os fenótipos cardíacos observados convergem maioritariamente em quatro padrões principais — cardiomiopatia hipertrófica, dilatada, restritiva e não compactada — embora subsistam uma percentagem um pouco significativa de casos classificados como não especificados (NE) [21–23]. Esta convergência clínica reflete a existência de mecanismos fisiopatológicos partilhados, nomeadamente o défice energético, acumulação de metabolitos tóxicos, stress oxidativo e alterações estruturais do miocárdio [25–28].

Assim, a síntese alcançada nesta revisão não só amplia a compreensão da fisiopatologia destas doenças, como fornece um guia prático para o clínico que enfrenta desafios diagnósticos complexos em contexto de cardiomiopatias de origem metabólica.

Os resultados extraídos da atual revisão sistemática permitem verificar a predominância dos genes associados a doenças metabólicas que afetam o metabolismo energético, nomeadamente défices da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos e doenças mitocondriais.

Os defeitos da oxidação dos ácidos gordos surgem como uma das causas mais frequentes, em virtude da dependência quase absoluta do miocárdio adulto desta via como fonte energética [29–32]. De igual forma, as doenças mitocondriais associadas a mutações em genes nucleares ou mitocondriais, que codificam proteínas da cadeia respiratória ou outras relacionadas (como por exemplo fatores de *assembling*), destacam-se pela sua gravidade, traduzindo-se geralmente em cardiomiopatias hipertróficas de início precoce [33–38].



Alterações em genes como GAA (doença de Pompe), PRKAG2 (síndrome de PRKAG2) e LAMP2 (doença de Danon) originam fenótipos marcadamente hipertróficos [39-43]. Paralelamente, perturbações do metabolismo de aminoácidos e ácidos orgânicos – como as acidúrias propiônica e metilmalónica – que são doenças metabólicas do tipo de intoxicação, podem também estar implicadas, apresentando-se frequentemente como cardiomiopatia dilatada em contexto de crises metabólicas [44-47].

Os dados obtidos revelam que apesar da grande diversidade genética, traduzida pelos 500 genes associados a cardiomiopatias metabólicas, os mecanismos fisiopatológicos que conduzem à disfunção cardíaca convergem em vias finais comuns. O défice energético constitui o denominador mais frequente, resultante de falhas na oxidação de substratos, na fosforilação oxidativa ou na manutenção da integridade mitocondrial [48-51]. A incapacidade de gerar ATP compromete a contratilidade miocárdica, a homeostasia do cálcio e a integridade do sarcómero.

Outro mecanismo é a acumulação de metabolitos tóxicos, observada em acidemias orgânicas e distúrbios da  $\beta$ -oxidação, onde compostos como acilcarnitinas e ácidos orgânicos interferem na excitabilidade elétrica e promovem apoptose [52-55]. Em paralelo, o stress oxidativo decorrente de disfunções da cadeia respiratória potencia a produção de espécies reativas de oxigénio, que danificam proteínas, lípidos e DNA, agravando a disfunção celular [56-58]. Por fim, a alteração da homeostasia do cálcio contribui para arritmias ventriculares malignas e morte súbita [59-61].

Pese embora não fosse objectivo primário desta revisão sistemática estabelecer uma gradação da severidade da sintomatologia cardíaca associada às diferentes doenças metabólicas, há dados resultantes do processo de extração dos dados que importa salientar. Variantes patogénicas em alguns dos genes identificados, e respetivas doenças metabólicas associadas, apresentam um impacto clínico, do ponto de vista cardíaco, particularmente relevante pela severidade e prematuridade do aparecimento de sintomas. O gene TAZ, onde mutações causam a síndrome de Barth, associa-se a cardiomiopatia dilatada ou não compactada [62-64]. Mutações no gene GAA, na génese da doença de Pompe, conduzem a cardiomiopatia hipertrófica infantil [66-68]. Mutações no gene LAMP2, associado à doença de Danon, manifestam-se como formas graves de cardiomiopatia hipertrófica, de rápida progressão e elevada mortalidade, sobretudo em indivíduos do sexo masculino [69-72]. Já mutações no gene PRKAG2 originam uma forma de glicogenóse caracterizada por cardiomiopatia



hipertrófica [73–75]. Mutações em genes como o *SCO2* e *TMEM70*, implicados na montagem (*assembling*) da cadeia respiratória, estão associados a fenótipos neonatais devastadores de cardiomiopatia hipertrófica [76–78], enquanto o *DNAJC19*, causador da síndrome de DCMA, se manifesta tipicamente como cardiomiopatia dilatada [79–81].

O estabelecimento da etiologia das cardiomiopatias, em concreto das cardiomiopatias de origem metabólicas é fundamental para se poderem estabelecer e aplicar estratégias terapêuticas dirigidas e mais eficazes, resultando uma melhoria do prognóstico do doente. No entanto, as abordagens bioquímicas clássicas não permitem cobrir a totalidade de doenças metabólicas, apresentando também uma sensibilidade baixa para as formas moderadas das patologias, onde o fenótipo bioquímico pode ser intermitente. Os avanços significativos nas técnicas de biologia molecular, nomeadamente a sequenciação de nova geração, paralelamente com o aumento do conhecimento das bases moleculares e fisiopatológicas das doenças metabólicas, abre a possibilidade de utilizar abordagens genómicas ao diagnóstico. As cardiomiopatias metabólicas são um grupo de doenças genéticas raras, onde o diagnóstico genético de base molecular tem vindo a ganhar grande importância. No entanto a inexistência de uma relação bases genéticas das cardiomiopatias metabólicas era um entrave ao desenvolvimento de abordagens eficazes. A presente revisão sistemática revelou um conjunto de 500 genes onde variantes patogénicas originam cardiomiopatias metabólicas. esta informação pode ser incorporada em estratégias de diagnóstico de incluem o estudo de painéis de genes por sequenciação de nova geração, sejam eles painéis reais ou virtuais. A possibilidade de subdividir a análise em função do tipo de cardiomiopatia apresentada, tem o potencial de acelerar a análise e logo facilitar o diagnóstico, permitindo intervenções mais precoces. No entanto, há que considerar que apesar dos avanços tecnológicos as abordagens de genética molecular continuam a apresentar algumas dificuldades e limitações, na sua aplicação ao diagnóstico.

As variantes de significado incerto (VUS) continuam a ser uma fonte de incerteza, sobretudo em genes menos estudados [82–85]. O facto de a maior parte das bases de dados de variantes ser populada com informação de indivíduos caucasianos, faz com que numa fase de grandes fluxos migratórios haja mais incerteza na altura de avaliar a real patogenicidade das variantes encontradas. Do ponto de vista técnico, mutações complexas, grandes deleções ou baixos níveis de heteroplasmia podem escapar a métodos convencionais, exigindo sequenciação de nova geração de alta cobertura e metodologias complementares [86–89]. A utilização de



ferramentas de inteligência artificial para interpretação de variantes representam um avanço decisivo [90-92].

O diagnóstico precoce é determinante na prevenção de insuficiência cardíaca irreversível e morte súbita [93-96]. A identificação atempada permite iniciar terapêuticas específicas, como no caso da doença de Pompe, em que a substituição enzimática precoce pode alterar radicalmente o prognóstico [97-99]. Numa altura em que a medicina de precisão está em forte expansão, com o desenvolvimento de terapias dirigidas a determinadas variantes em determinados genes, o correto e preciso diagnóstico são de extrema importância na definição da terapia a administrar ao doente. As terapias de base molecular e celulares oferecem perspectivas transformadoras [100-103], enquanto novos moduladores metabólicos prometem expandir as opções terapêuticas disponíveis [104-106].

O futuro do diagnóstico das cardiomiopatias metabólicas assenta na integração de tecnologias avançadas sejam elas bioquímicas sejam de biologia molecular. A democratização da utilização da sequenciação de nova geração e de abordagens multi-ómicas, incluindo metabolómica e lipidómica, permitirá identificar e caracterizar os doentes em fases precoces do desenvolvimento da patologia e antecipar e otimizar a intervenção terapêutica [107-110]. A médio e longo prazo, a conjugação destas estratégias poderá redefinir o panorama clínico das cardiomiopatias metabólicas, promovendo diagnósticos precoces, terapias personalizadas e uma redução significativa da morbilidade e mortalidade associadas.



## 5. Conclusão

A presente revisão sistemática permitiu integrar, de forma crítica, a evidência científica relativa às bases moleculares das cardiomiopatias metabólicas, clarificando a relação entre alterações genéticas, vias metabólicas envolvidas e fenótipos cardíacos resultantes. Apesar da heterogeneidade clínica e genética, foram identificados mecanismos fisiopatológicos comuns, nomeadamente o défice energético, a acumulação de metabolitos tóxicos, o stress oxidativo e a remodelação estrutural do miocárdio, que sustentam a evolução destas patologias.

A sistematização realizada constitui um contributo para a prática clínica, ao apoiar o diagnóstico diferencial e reforçar a importância da identificação precoce, fundamental em virtude da existência de opções terapêuticas já disponíveis para determinadas entidades. Neste sentido, a integração do conhecimento genético no processo diagnóstico revela-se essencial para melhorar o prognóstico e reduzir a morbilidade e mortalidade associadas.

Assim, este trabalho contribui para consolidar uma base de conhecimento estruturada, com potencial para apoiar a definição de futuras diretrizes, fortalecer o aconselhamento genético e orientar estratégias terapêuticas inovadoras. Em última instância, a integração progressiva do conhecimento molecular no contexto clínico poderá favorecer o desenvolvimento de uma medicina mais precisa e personalizada, com impacto significativo no prognóstico das cardiomiopatias metabólicas.



## 6. Referências Bibliográfica

1. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J, ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jan;44(1):164-177.
2. Elliott P, McKenna WJ. Metabolic cardiomyopathies. *Heart.* 2000;83(5):554-559.
3. Conte F, Sam J-E, Lefeber DJ, Passier R. Metabolic cardiomyopathies and cardiac defects in inherited disorders of carbohydrate metabolism: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8632.
4. Tril VE, Burlutskaya AV, Polischuk LV. Metabolic cardiomyopathy in pediatrics. *Rev Cardiovasc Med.* 2019;20(2):73.
5. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. 6th ed. Berlin: Springer; 2022.
6. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(4):385-394.
7. Orsborne C, Black N, Naish JH, Woolfson P, Reid AB, Schmitt M, et al. Disease-specific therapy for the treatment of the cardiovascular manifestations of Fabry disease: a systematic review. *Heart.* 2023 Dec 15;110(1):19-26.
8. Albakri A. Metabolic cardiomyopathy: a review and pooled analysis of pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Med Clin Arch.* 2019;3:1-14.
9. Zschocke J, Hoffmann GF, Vockley J, Nyhan WL. Inherited metabolic diseases: a clinical approach. 3rd ed. Berlin: Springer; 2021.
10. Kreuder J, Kahler SG. Approach to the patient with cardiovascular disease. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* 5th ed. Berlin: Springer; 2012. p. 349-358.
11. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail.* 2012;18(6):456-464.
12. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Pediatr Cardiol.* 2013;34:100-115.
13. Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Mitochondrial cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:25.
14. Porras D, Porras JA. Cardiovascular manifestations of mitochondrial disease. *Biology (Basel).* 2018;8(2):34.



15. Ravel JM, Dreumont N, Mosca P, Smith DEC, Mendes MI. A bi-allelic loss-of-function SARS1 variant in children with neurodevelopmental delay, deafness, cardiomyopathy, and decompensation during fever. *Hum Mutat.* 2021;42(12):1576-1583
16. Seki M, Ninomiya H, Adachi W, Iwasaki K, Ishii A. A case of congenital fiber-type disproportion syndrome presenting dilated cardiomyopathy with ACTA1 mutation. *Mol Genet Genomic Med.* 2023;11(10):e2008
17. Shimozawa H, Sato T, Osaka H, Takeda A, Miyauchi A, Omika N, et al. A case of infantile mitochondrial cardiomyopathy treated with a combination of low-dose propranolol and cibenzoline for left ventricular outflow tract stenosis. *Int Heart J.* 2022;63(5):970-977
18. Oz Tuncer G, Randa NC, Aydin S, Aksoy A. A case with NAD(P)HX dehydratase (NAXD) deficiency: a newly defined mutation in a novel neurodegenerative disorder. *Mol Syndromol.* 2022;13(4):332-336
19. Begay RL, Graw SL, Sinagra G, Asimaki A, Rowland TJ, Slavov DB, et al. FLNC gene splice mutations cause dilated cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2016;1(5):344-359
20. Wang G, Zou R, Liu L, Wang Z, Zou Z, Tan S, et al. A circular network of purine metabolism as coregulators of dilated cardiomyopathy. *J Transl Med.* 2022;20(1):532
21. Pepe G, Appierdo R, Ausiello G, Helmer-Citterich M, Gherardini PF. A meta-analysis approach to gene regulatory network inference identifies key regulators of cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):1379
22. Oncul U, Kose E, Eminoglu FT. A mild phenotype of mitochondrial DNA depletion syndrome type 13 with a novel FBXL4 variant. *Mol Syndromol.* 2021;12(5):294-299
23. Ragosta F, Della Monica M, Di Rocco M, Scarano G. A new mutation in IDS gene causing Hunter syndrome: a case report. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;29:100810
24. Bor M, Ilhan Ö, Gumus E, Ozkan S, Karaca M. A newborn with infantile-onset Pompe disease improving after administration of enzyme replacement therapy: case report. *J Pediatr Intensive Care.* 2020 Jul 15;11(1):62-66
25. Kant SG, Krieger M, van der Burgt I, van Trotsenburg ASP, Losekoot M. A novel GNAS variant presents with disorders of GNAS inactivation and cardiomyopathy. *Am J Med Genet A.* 2022;188(5):1385-1389
26. Dessein AF, Hebbar E, Vamecq J, Lebredonchel E, Devos A, Ghomid J, et al. A novel HADHA variant associated with an atypical moderate and late-onset LCHAD deficiency. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;31:100860



27. Jolfayi AG, Naderi N, Ghasemi S, Salmanipour A, Adimi S, Maleki M, et al. A novel pathogenic variant in the carnitine transporter gene, SLC22A5, in association with metabolic carnitine deficiency and cardiomyopathy features. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):1
28. Wintjes LTM, Kava M, van den Brandt FA, et al. A novel variant in COX16 causes cytochrome c oxidase deficiency, severe fatal neonatal lactic acidosis, encephalopathy, cardiomyopathy, and liver dysfunction. *Hum Mutat.* 2021;42(2):135-141
29. A rare case of heterozygous C282Y mutation causing hereditary hemochromatosis with acute pancreatitis. *Int Med Case Rep J.* 2023;16:179-183
30. Li H, Zhang X, Chen W, Chen H, Zheng Z, Wei H. A rare homozygous variant of CHKB induced severe cardiomyopathy and a cardiac conduction disorder: a case report. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1154825
31. A rare presentation of cardiomyopathy in pregnancy. *JACC Case Rep.* 2020;2(3):409-412
32. Basan H, Azak E, Çetin İİ, Kiliç E, Gürbüz BB, Özbey SZ, et al. A rare treatable cause of cardiomyopathy: primary carnitine deficiency. *Mol Syndromol.* 2023;15(2):156-160
33. Liu Y, Zhao W, Chen Y, Wang Y. Advances in the study of MG53 in cardiovascular disease. *Int J Gen Med.* 2023;16:123-134
34. Jecan-Toader D, Trifa A, Lucian B, Pop TL, Căinap SS. Alström syndrome—wide clinical variability within the same variant: a case report and literature review. *Front Pediatr.* 2024;12:1463903
35. Alamri AS, Mahmoud HA, Abu Alnasr AA, Alahmadi AK, Qari YH. Alström syndrome: a challenging case study of a female Saudi patient with type 2 diabetes mellitus and complete vision loss. *Cureus.* 2024;16(5):e60396
36. Alexopoulos P, Symeonidis C, Rotsos T. Alström's syndrome, Leber's hereditary optic neuropathy, or retinitis pigmentosa? A case of misdiagnosis. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2023;2023:9409036
37. Gosadi G, Busehail M, Rahbeeni Z. Alström's syndrome: an experience of tertiary care center. *J Pediatr Genet.* 2021;10(4):133-138
38. Snyder MP, et al. Altered cardiac energetics and mitochondrial dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;144(3):171-182
39. Ordóñez J, Perez-Amodio S, Ball K, Aguirre A, Engel E. Altered peripheral blood gene expression in childhood cancer survivors with anthracycline-induced cardiomyopathy – a COG-ALTE03N1 report. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(19):e029954



40. Bartenbach L, Karall T, Koch J, Keller MA, Oberacher H, Scholl-Bürgi S, et al. Amino acid and phospholipid metabolism as an indicator of inflammation and subtle cardiomyopathy in patients with Marfan syndrome. *Metabolites*. 2021;11(12):805
41. Dai Y, Ignatyeva N, Xu H, Wali R, Toischer K, Brandenburg S, et al. An alternative mechanism of subcellular iron uptake deficiency in cardiomyocytes. *Circ Res*. 2023;133(2):e19–e46
42. Linhart A, Germain DP, Olivotto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):1076–1096
43. Vaz FM, Ofman R, Houtkooper RH, et al. An improved functional assay in blood spot to diagnose Barth syndrome using the monolysocardiolipin/cardiolipin ratio. *J Inher Metab Dis*. 2022;45(1):29–37
44. Rohner E, Witman N, Sohlmer J, et al. An mRNA assay system demonstrates proteasomal-specific degradation contributes to cardiomyopathic phospholamban null mutation. *Mol Med*. 2021;27(1):102
45. Yang J, Yuan D, Tan X, et al. Analysis of a family with mitochondrial trifunctional protein deficiency caused by HADHA gene mutations. *Mol Med Rep*. 2021;25(2):47
46. Rashka C, Hergalant S, Dreumont N, et al. Analysis of fibroblasts from patients with cblC and cblG genetic defects of cobalamin metabolism reveals global dysregulation of alternative splicing. *Hum Mol Genet*. 2020;29(12):1969–1985
47. Chen K, Shi Y, Zhu H. Analysis of the role of glucose metabolism-related genes in dilated cardiomyopathy based on bioinformatics. *J Thorac Dis*. 2023;15(7):3870–3884
48. Liehn EA, Curaj A, Marx N, et al. Apolipoprotein E4 is associated with right ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathy—an animal and in-human comparative study. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9688
49. Peralta R, Dallabona C, Lodi T, et al. ATAD3A-related pontocerebellar hypoplasia: new patients and insights into phenotypic variability. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):92
50. Rajani P, Robertus JL, Wong J, Homfray T, Riesgo Gil F, Shanmuganathan M. ATGL deficiency-induced triglyceride deposit cardiomyovasculopathy requiring heart transplant: a 5-year follow-up. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2020;2(5):760–763
51. Wu S, Liu Y, Zhang Q, et al. Atypical features and de novo heterozygous mutations in two siblings with Cockayne syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(5):e1204



52. Dardis A, Pavan E, Fabris M, et al. Avalglucosidase alfa in infantile-onset Pompe disease: a snapshot of real-world experience in Italy. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;31:101126
53. Scarpini G, Valentino ML, Giannotta M, Ragni L, Torella A, Columbaro M, et al. BAG3-related myofibrillar myopathy: a further observation with cardiomyopathy at onset in pediatric age. *Acta Myol.* 2021;40(3):172-177
54. Sabbah HN. Barth syndrome cardiomyopathy: targeting the mitochondria with elamipretide. *Heart Fail Rev.* 2021;26(2):237-253
55. Kaiyrzhanov R, Mohammed S, Maroofian R, Husain R, Catania A, Torraco A, et al. Bi-allelic LETM1 variants perturb mitochondrial ion homeostasis leading to a clinical spectrum with predominant nervous system involvement. *Am J Hum Genet.* 2022;109(9):1692-1712
56. Gusic M, Schottmann G, Feichtinger RG, Du C, Scholz C, Wagner M, et al. Bi-allelic UQCRFS1 variants are associated with mitochondrial complex III deficiency, cardiomyopathy, and alopecia totalis. *Am J Hum Genet.* 2020;106(1):102-111
57. Hughes JN, Ghosh A, Kinning E, et al. Bi-allelic variants in TKFC encoding triokinase/FMN cyclase are associated with cataracts and multisystem disease. *Am J Hum Genet.* 2020;106(3):278-287
58. Willi L, Abramovich I, Fernandez-Garcia J, Agranovich B, Shulman M, Milman H, et al. Bioenergetic and metabolic impairments in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes generated from Duchenne muscular dystrophy patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9808
59. Lee SH, Hadipour-Lakmehsari S, Kim DH, Di Paola M, Kuzmanov U, Shah S, et al. Bioinformatic analysis of membrane and associated proteins in murine cardiomyocytes and human myocardium. *Sci Data.* 2020;7(1):425
60. Wang H, Cai P, Yu X, Li S, Zhu W, Liu Y, et al. Bioinformatics identifies key genes and potential drugs for energy metabolism disorders in heart failure with dilated cardiomyopathy. *Front Pharmacol.* 2024;15:1367848
61. Almontashiri NAM, Alharby E, Saleh M, Abu-Farha M, Alasmari A, Gebbia M, et al. ME2 deficiency is associated with recessive neurodevelopmental disorder. *Clin Genet.* 2025;107(2):201-207
62. Zhu S, Pang J, Nguyen A, Tan C, Tso A, Huynh T, et al. Temporal effects of safflower oil diet-based linoleic acid supplementation on Barth syndrome cardiomyopathy. *Circulation.* 2024;149(10):790-793



63. Zhao ST, Qiu ZC, Zeng RY, Zou HX, Qiu RB, Peng HZ, et al. Exploring the molecular biology of ischemic cardiomyopathy based on ferroptosis-related genes. *Exp Ther Med.* 2024;27(5):221
64. Zhang JM, Hao LL, Qiu WJ, Zhang HW, Chen T, Ji WJ, et al. Clinical, biochemical and genetic characteristics and long-term follow-up of five patients with malonyl-CoA decarboxylase deficiency. *Brain Dev.* 2024;46(9):286–293
65. Yang T, Zhu J, Kang Y, Tang C, Zhang L, Guo L. Two PNPLA2 heterozygous mutations result in neutral lipid storage disease with myopathy: a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):661
66. Wu X, Chen N, Hsu P, Sun J, Li W, Wang Q, et al. Pharmacokinetics and safety of mavacamten in healthy Chinese participants with different CYP2C19 phenotypes. *Clin Transl Sci.* 2024;17(7):e13877
67. Wu H, Yang Z, Wang J, Bu Y, Wang Y, Xu K, et al. Exploring shared therapeutic targets in diabetic cardiomyopathy and diabetic foot ulcers through bioinformatics analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):230
68. Wiedemann A, Oussalah A, Guéant-Rodríguez RM, Jeannesson E, Merten M, Rotaru I, et al. Multi-omics analysis in fibroblasts of patients with inborn errors of cobalamin metabolism reveals concordance with clinical and metabolic variability. *EBioMedicine.* 2024;99:104911. Erratum in: *EBioMedicine.* 2024;112:105540
69. Werner O, Ichay L, Djouadi N, Vetromile F, Vincenti M, Guillaumont S, et al. Use of T1 mapping in cardiac magnetic resonance imaging for monitoring Fabry disease in a pediatric population. *Mol Genet Metab Rep.* 2023;38:101044
70. Thompson WR, Manuel R, Abbruscato A, Carr J, Campbell J, Hornby B, et al. Long-term efficacy and safety of elamipretide in patients with Barth syndrome: 168-week open-label extension results of TAZPOWER. *Genet Med.* 2024;26(7):101138
71. Starnes L, Hall A, Etal D, Cavallo AL, Grabowski P, Gallon J, et al. RYR2-deficient human model identifies calcium handling and metabolic dysfunction impacting pharmacological responses. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1357315
72. Smith FM, Kosman DJ. Loss of filamentous actin, tight junction protein expression, and paracellular barrier integrity in frataxin-deficient human brain microvascular endothelial cells—implications for blood-brain barrier physiology in Friedreich's ataxia. *Front Mol Biosci.* 2024;10:1299201



73. Shu S, Cui H, Liu Z, Zhang H, Yang Y, Chen X, et al. Suppression of RCAN1 alleviated lipid accumulation and mitochondrial fission in diabetic cardiomyopathy. *Metabolism*. 2024;158:155977
74. Serra G, Antona V, Insinga V, Morgante G, Vassallo A, La Placa S, et al. Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency responsible for refractory cardiac arrhythmias, acute multiorgan failure and early fatal outcome. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):67
75. Jing S, Yao Q, Wu M, Li Y. Lethal mitochondrial cardiomyopathy linked to a compound heterozygous variant of PARS2: case report. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1446055
76. Rigter PMF, de Konink C, Dunn MJ, et al. Role of CAMK2D in neurodevelopment and associated conditions. *Am J Hum Genet*. 2024;111(2):364–382
77. Reyat JS, Sommerfeld LC, Ramesh M, et al. PITX2 deficiency leads to atrial mitochondrial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2024;120(15):1907–1923
78. Pühringer M, Eisenkölbl A, Gröppel G. Expanding the phenotype of RBCK1-associated polyglucosan body myopathy type 1. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;38:101031
79. Pilotto F, Chellapandi DM, Puccio H. Omaveloxolone: a groundbreaking milestone as the first FDA-approved drug for Friedreich ataxia. *Trends Mol Med*. 2024;30(2):117–125
80. Pettenuzzo I, Carli S, Sánchez-Cuesta A, et al. COQ7 defect causes prenatal onset of mitochondrial CoQ10 deficiency with cardiomyopathy and gastrointestinal obstruction. *Eur J Hum Genet*. 2024;32(8):938–946
81. Patel L, Roy A, Barlow J, et al. Characterisation of infantile cardiomyopathy in Alström syndrome using ALMS1 knockout induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte model. *Mol Genet Metab*. 2024;143(1–2):108575
82. Qian H, Qian Y, Liu Y, et al. Identification of novel biomarkers involved in doxorubicin-induced acute and chronic cardiotoxicity, respectively, by integrated bioinformatics. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9:996809.
83. Nollet EE, van der Velden J, van der Laarse WJ, et al. Mitochondrial dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy is linked to cardiomyocyte architecture disruption and corrected by improving NADH-driven mitochondrial respiration. *Eur Heart J*. 2023;44(13):1170–1184.
84. Narayanan G, Avin KG, et al. Molecular phenotyping and mechanisms of myocardial fibrosis in advanced chronic kidney disease. *Kidney360*. 2023;4(11):1562–1579.



85. Müntze J, Lau K, Cybulla M, Brand E, Cairns T, Lorenz L, Üçeyler N, Sommer C, Wanner C, Nordbeck P. Patient reported quality of life and medication adherence in Fabry disease patients treated with migalastat: a prospective, multicenter study. *Mol Genet Metab.* 2023;138(2):106981.
86. Mia S, Sonkar R, Williams L, et al. Novel roles for the transcriptional repressor E4BP4 in both cardiac physiology and pathophysiology. *JACC Basic Transl Sci.* 2023;8(9):1141–1156.
87. Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, Kulikova EA, Sotnikova EA, Kudryavtseva AV, et al. Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1205787.
88. Firpo MR, Petite MJ, LoMascolo NJ, Shah PS, Mounce BC. Persistent Coxsackievirus B3 infection in pancreatic ductal cells in vitro downregulates cellular polyamine metabolism. *mSphere.* 2023;8(2):e00036–23.
89. Manzanilla-Romero HH, Schermer E, Mayr A, Rudnik-Schöneborn S. Only one beer can be mortal: a case report of two sisters with cardiac arrest due to a homozygous mutation in PPA2 gene. *Eur J Pediatr.* 2023;182(8):3785–3788.
90. Perea-Gil I, Seeger T, Bruyneel AAN, Termglinchan V, Monte E, Lim EW, Vadgama N, Furihata T, Gavidia AA, Arthur Ataam J, Bharucha N, Martinez-Amador N, Ameen M, Nair P, Serrano R, Kaur B, Feyen DAM, Diecke S, Snyder MP, Metallo CM, Mercola M, Karakikes I. Serine biosynthesis as a novel therapeutic target for dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2022;43(36):3477–3489.
91. Mauhin W, Tebani A, Amelin D, Abily-Donval L, Lamari F, London J, Douillard C, Dussol B, Leguy-Seguin V, Noel E, Masseau A, Lacombe D, Maillard H, Bekri S, Lidove O, Benveniste O. Sphingosine-1-phosphate levels are higher in male patients with non-classic Fabry disease. *J Clin Med.* 2022;11(5):1233.
92. Marfella R, D’Onofrio N, Mansueto G, et al. Glycated ACE2 reduces anti-remodeling effects of renin-angiotensin system inhibition in human diabetic hearts. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):146.
93. Kariuki D, Aouizerat BE, Asam K, Kanaya A, Zhang L, Florez JC, Flowers E. MicroRNA biomarkers target genes and pathways associated with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;203:110868. doi:10.1016/j.diabres.2023.110868
94. Wu QQ, Xiao Y, Yuan Y, et al. COX6A2 deficiency leads to cardiac remodeling in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):357.



95. Jansen M, Snel M, van Driel BO, Smit AF, Christiaans I, van der Crabben SN, et al. Untargeted metabolomics identifies potential hypertrophic cardiomyopathy biomarkers in carriers of MYBPC3 founder variants. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4031.
96. Jansen M, Schmidt AF, Jans JJM, van Driel BO, Smit AF, Christiaans I, et al. Circulating acylcarnitines associated with hypertrophic cardiomyopathy severity: an exploratory cross-sectional study in MYBPC3 founder variant carriers. *J Cardiovasc Transl Res.* 2023;16(6):1267–1275.
97. Incognito C, Hedley J, Posadas KT, Wang X, Desai M. Pathogenic BCS1L mutation resulting in hypertrophic cardiomyopathy: a unique presentation of nuclear mitochondrial disease. *Tex Heart Inst J.* 2023;50(2):e217730.
98. Hwang H, Liu R, Eldridge R, Hu X, Forghani P, Jones DP, Xu C. Chronic ethanol exposure induces mitochondrial dysfunction and alters gene expression and metabolism in human cardiac spheroids. *Alcohol Clin Exp Res.* 2023;47(4):643–658.
99. Huang B, Lin H, Zhang Q, Luo Y, Zhou B, Zhuo Z, et al. Identification of shared fatty acid metabolism related signatures in dilated cardiomyopathy and myocardial infarction. *Future Sci OA.* 2023;9(3):FS0847.
100. Mahjoubi F, Sadeghi M, Zeynali B, et al. Novel EPG5 mutation associated with Vici syndrome gene. *Case Rep Genet.* 2022;2022:5452944.
101. Ma Z, Wang Y, Quan Y, Wang Z, Liu Y, Ding Z. Maternal obesity alters methylation level of cytosine in CpG island for epigenetic inheritance in fetal umbilical cord blood. *Hum Genomics.* 2022;16(1):34.
102. Lu Y, An L, Taylor MRG, Chen QM. Nrf2 signaling in heart failure: expression of Nrf2, Keap1, antioxidant, and detoxification genes in dilated or ischemic cardiomyopathy. *Physiol Genomics.* 2022;54(3):115–127.
103. Long Q, Li G, Dong Q, et al. Exploration of the Shared Gene Signatures between Myocardium and Blood in Sepsis: Evidence from Bioinformatics Analysis. *Biomed Res Int.* 2022;2022:3690893.
104. Liu J, Guo C, Wang Y, Su M, Huang W, Lai KP. Preclinical insights into fucoidan as a nutraceutical compound against perfluorooctanoic acid-associated obesity via targeting endoplasmic reticulum stress. *Front Nutr.* 2022;9:950130.
105. Limongelli G, Adorisio R, Baggio C, et al. Diagnosis and management of rare cardiomyopathies in adult and paediatric patients. A position paper of the Italian Society of



- Cardiology (SIC) and Italian Society of Paediatric Cardiology (SICP). *Int J Cardiol.* 2022;361:55–63.
106. Limongelli G, Adorisio R, Baggio C, et al. Outcomes and genotype correlations in patients with mitochondrial trifunctional protein or isolated long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency enrolled in the IBEM-IS database. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;32:100884.
107. Salvador DB, Gamba MR, Gonzalez-Jaramillo N, Gonzalez-Jaramillo V, Raguindin PFN, Minder B, et al. Diabetes and myocardial fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(5):796–808.
108. Sabbah HN, Gupta RC, Kohli S, Wang M, Rastogi S. Elamipretide for Barth syndrome cardiomyopathy: gradual rebuilding of a failed power grid. *Heart Fail Rev.* 2022;27(6):1911–1923.
109. Qi Y, Wu Z, Bai Y, Jiao Y, Li P. Screening for mitochondrial tRNA mutations in 318 patients with dilated cardiomyopathy. *Hum Hered.* 2022;87(1):1–11.
110. Priestley JRC, Pace LM, Sen K, Aggarwal A, Alves CAPF, Campbell IM, et al. Malate dehydrogenase 2 deficiency is an emerging cause of pediatric epileptic encephalopathy with a recognizable biochemical signature. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;33:100931.
111. Ng BG, Freeze HH, Himmelreich N, Blau N, Ferreira CR. Clinical and biochemical footprints of congenital disorders of glycosylation: Proposed nosology. *Mol Genet Metab.* 2024 May;142(1):108476.
112. Rücklová K, Hrubá E, Pavlíková M, Hanák P, Farolfi M, Chrastina P, Vlášková H, Kousal B, Smolka V, Foltenová H, Adam T, Friedecký D, Ješina P, Zeman J, Kožich V, Honzík T. Impact of Newborn Screening and Early Dietary Management on Clinical Outcome of Patients with Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency and Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency—A Retrospective Nationwide Study. *Nutrients.* 2021;13(9):2925.
113. Gürbüz BB, Yılmaz DY, Özgül RK, Koşukçu C, Dursun A, Sivri HS, Coşkun T, Tokatlı A. Clinical and molecular characteristics of carnitine-acylcarnitine translocase deficiency with c.270delC and a novel c.408C>A variant. *Turk J Pediatr.* 2021;63(4):691–696.
114. Saudubray JM, Rake JP. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. *J Inher Metab Dis.* 2020;43(5):723–732.



115. Vockley J, Burton BK, Berry G, et al. Triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders: final results of an open-label, long-term extension study. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(5):943–955.
116. Alotaibi M, Alqasmi A, Albassam F, Alkahtani T, Alqahtany M, Alkhalidi M. The first reported case of a child with two different rare metabolic disorders: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and encephalomyopathic mitochondrial DNA depletion syndrome 13. *Glob Med Genet.* 2023;10(4):278–281.
117. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. Response to triheptanoin therapy in critically ill patients with LC-FAOD: report of patients treated through an expanded access program. *Mol Genet Metab.* 2022;136(1):107–113.
118. Alaei F, Shakiba M, Saneifard H, Vahidshahi K, Alaei M. Defects in very long-chain fatty acid oxidation presenting as different types of cardiomyopathy. *Case Rep Cardiol.* 2022;2022:5529355.
119. Vockley J, Longo N, Madden M, Dwyer L, Mu Y, Chen CY, Cataldo J. Dietary management and major clinical events in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders enrolled in a phase 2 triheptanoin study. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;41:293–298.
120. Verdonschot JAJ, Ferreira JP, Pellicori P, McMurray JJV, Pizard A, Collier T, et al. Proteomic mechanistic profile of patients with diabetes at risk of developing heart failure: insights from the HOMAGE trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):163.
121. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, Ferdinandusse S, Ijlst L, Wijburg FA, et al. Electrophysiological abnormalities in VLCAD deficient hiPSC-cardiomyocytes can be improved by lowering accumulation of fatty acid oxidation intermediates. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2589.
122. Knottnerus SJG, Bleeker JC, Wüst RCI, et al. Subclinical effects of long-chain fatty acid  $\beta$ -oxidation deficiency on the adult heart: A case-control magnetic resonance study. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(6):1236–1248.
123. Alhashem A, Mohamed S, Abdelraheem M, AlGufaydi B, Al-Aqeel A. Molecular and clinical characteristics of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: A single-center experience in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2020;41(6):590–596.
124. AlQwae AM, Almanea W, Alfadley FA, Alfayyadh M, Alwadai A, Alruwaili N, et al. Categorized Genetic Analysis in Childhood-Onset Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2021;14(1):e002969.



125. Cotticelli MG, Xia S, Truitt R, Doliba NM, Rozo AV, Tobias JW, et al. Acute frataxin knockdown in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes activates a type I interferon response. *Dis Model Mech.* 2023;16(5):dmm049497
126. Deng Q, Wang X, Gao J, et al. Growth restriction and congenital heart disease caused by a novel TAB2 mutation: a case report. *Exp Ther Med.* 2023;25(6):258.
127. Zhang X, Zhai Q, et al. Combined primary carnitine deficiency with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency in a Chinese newborn. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):157.
128. Wang LY, Chen C. Energy metabolism homeostasis in cardiovascular diseases. *J Geriatr Cardiol.* 2021 Dec 28;18(12):1044–1057.
129. Ouarhache M, Marquet S, Frade AF, et al. Rare Pathogenic Variants in Mitochondrial and Inflammation-Associated Genes May Lead to Inflammatory Cardiomyopathy in Chagas Disease. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):1048–1063.
130. Ceylan A, et al. Characterization of a Novel Splicing Variant in Acylglycerol Kinase (AGK) Associated with Fatal Sengers Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13484.
131. Valayannopoulos V, Bajolle F, Arnoux JB, et al. Normalization of obstructive cardiomyopathy and improvement of hepatopathy on ketogenic diet in patient with glycogen storage disease (GSD) type IIIa. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;24:100628.
132. Lujan AL, Foresti O, Sugden C, Brouwers N, Farre AM, Vignoli A, et al. Defects in lipid homeostasis reflect the function of TANGO2 in phospholipid and neutral lipid metabolism. [Revista não indicada].
133. Volani C, Pagliaro A, Rainer J, Paglia G, Porro B, Stadiotti I, et al. GCN5 contributes to intracellular lipid accumulation in human primary cardiac stromal cells from patients affected by arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med.* 2022;26(13):3687–3701.
134. Crefcoeur L, Melles M, Bruning T, Rodrigues Pereira R, Langendonk J. Primary carnitine deficiency is a life-long disease. *JIMD Rep.* 2022;64(1):35–41.
135. Murali CN, Soler-Alfonso C, Loomes KM, et al. TRMU deficiency: a broad clinical spectrum responsive to cysteine supplementation. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):146–153.
136. Bogdańska A, Lipiński P, Szymańska-Rózek P, et al. Clinical, biochemical and molecular phenotype of congenital disorders of glycosylation: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):17.



137. Bea-Mascato B, Gómez-Castañeda E, Sánchez-Corrales YE, Castellano S, Valverde D. Loss of the centrosomal protein ALMS1 alters lipid metabolism and the regulation of extracellular matrix-related processes. *Biol Direct*. 2023;18(1):84.
138. Amaral S, Palha A, Bogalho P, Oliveira MJ, Costa C, Almeida R, et al. Maturity-onset diabetes of the young secondary to HNF1B variants (HNF1B-MODY): a series of 10 patients from a single diabetes center. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):21.
139. Zhou H, Wang J, Zhang Y, et al. Recessive ciliopathy mutations in primary endocardial fibroelastosis: a rare neonatal cardiomyopathy in a case of Alstrom syndrome. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(12):1773-1781.
140. Marshall J, et al. Consensus clinical management guidelines for Alström syndrome. *J Med Genet*. 2020;57(3):155-161.
141. Baig S, Dowd R, Edwards NC, et al. Prospective cardiovascular magnetic resonance imaging in adults with Alström syndrome: silent progression of diffuse interstitial fibrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):139.
142. Dai L, Xie Y, Zhang W, Zhong X, Wang M, Jiang H, et al. Weighted gene co-expression network analysis identifies ANGPTL4 as a key regulator in diabetic cardiomyopathy via FAK/SIRT3/ROS pathway in cardiomyocyte. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:705154.
143. Kong X, Sun H, Wei K, Meng L, Lv X, Liu C, Lin F, Gu X. WGCNA combined with machine learning algorithms for analyzing key genes and immune cell infiltration in heart failure due to ischemic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1058834.
144. Pei J, Schuldt M, Nagyova E, et al. Multi-omics integration identifies key upstream regulators of pathomechanisms in hypertrophic cardiomyopathy due to truncating MYBPC3 mutations. *Clin Epigenet*. 2021;13(1):61.
145. Hall PL, Lam C, Wolfe L, Edmondson A; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Biochemical testing for congenital disorders of glycosylation: A technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2025 Apr;27(4):101328.
146. de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG, et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2272-2289.



147. Yap ZY, Park YH, Wortmann SB, et al. Functional interpretation of ATAD3A variants in neuro-mitochondrial phenotypes. *Genome Med.* 2021;13(1):55.
148. Pezzoli L, Pezzani L, Scatigno A, et al. Not Only Diagnostic Yield: Whole-Exome Sequencing in Infantile Cardiomyopathies Impacts on Clinical and Family Management. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(1):2.
149. Desai R, Frazier AE, Durigon R, et al. Fatal perinatal mitochondrial cardiac failure caused by recurrent de novo duplications in the ATAD3 locus. *Med.* 2021 Jan 15;2(1):49–73.e10.
150. Desai R, Frazier T, Papez M, et al. Recurrent De Novo NAHR Reciprocal Duplications in the ATAD3 Gene Cluster Cause a Neurogenetic Trait with Perturbed Cholesterol and Mitochondrial Metabolism. *Am J Hum Genet.* 2020;106(3):272–284.
151. Zhao Y, Wang R, Qin Q, Yu J, Che H, Wang L. Differentially expressed tRNA-derived fragments and their roles in primary cardiomyocytes stimulated by high glucose. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 13;13:1049251.
152. Al-Khalidi MA, et al. Heart failure and diabetes: role of ATM. *Curr Opin Pharmacol.* 2020 Jun;55:55–61.
153. Chen R, Shi L, Hakenberg J, Naughton B, Sklar P, Zhang J, et al. Precision medicine integrating whole-genome sequencing, comprehensive metabolomics, and advanced imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(7):3053–3062.
154. Huang Y, Wang L, Yu Y, et al. Importance of Mitochondrial-Related Genes in Dilated Cardiomyopathy Based on Bioinformatics Analysis. *CVIA.* 2019;66(9):1151–1160.
155. Smith LM, Trefely S, O'Neill BT, et al. Defining decreased protein succinylation of failing human cardiac myofibrils in ischemic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;138:259–272.
156. Levin MG, Tsao NL, Singhal P, et al. Genome-wide association and multi-trait analyses characterize the common genetic architecture of heart failure. *Nat Commun.* 2022;13(1):6914.
157. Zhou H, Toivonen S, Nikkanen J, et al. FGF21 modulates mitochondrial stress response in cardiomyocytes only under mild mitochondrial dysfunction. *Sci Adv.* 2022;8(24):eabn7105.
158. Li Y, Yu J, Li R, Zhou H, Chang X. New insights into the role of mitochondrial metabolic dysregulation and immune infiltration in septic cardiomyopathy through integrated bioinformatics analysis and experimental validation. *Cell Mol Biol Lett.* 2024;29(1):21



159. Imai-Okazaki A, Matsunaga A, Yatsuka Y, et al. Long-term prognosis and genetic background of cardiomyopathy in 223 pediatric mitochondrial disease patients. *Int J Cardiol.* 2021;341:48–55.
160. Pyra P, Darcourt J, Aubert-Mucca M, Brandicourt P, Patat O, Cheuret E, Brochard K, Sevely A, Calviere L, Karsenty C. Case Report: Successful Cerebral Revascularization and Cardiac Transplant in a 16-Year-Old Male With Syndromic BRCC3-Related Moyamoya Angiopathy. *Front Neurol.* 2021;12:655303.
161. Kennedy H, Haack TB, Hartill V, Mataković L, Baumgartner ER, Potter H, et al. PPA2-associated sudden cardiac death: extending the clinical and allelic spectrum in 20 new families. *Genet Med.* 2021;23(12):2415–2425.
162. Zhang X, Zhang L, Li L, et al. Early onset of combined oxidative phosphorylation deficiency in two Chinese brothers caused by a homozygous (Leu275Phe) mutation in the C1QBP gene. *Front Pediatr.* 2020;8:583047.
163. Young WJ, Ntalla I, Wong Q, et al. Genetic architecture of spatial electrical biomarkers for cardiac arrhythmia and relationship with cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):1411.
164. Zhou L, et al. Identification of biomarkers and mechanisms of diabetic cardiomyopathy using microarray data. *Cardiol J.* 2018;25(5):519–528.
165. Francisco R, Brasil S, Poejo J, Jaeken J, Pascoal C, Videira PA, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG): state of the art in 2022. *Orphanet J Rare Dis.* 2023 Oct 19;18(1):329.
166. Abdurrachim D, Bugger H, Taegtmeyer H, Lewandowski ED, Lopaschuk GD. Redefining diabetic cardiomyopathy: perturbations in substrate metabolism at the heart of its pathology. *Diabetes.* 2024;73(5):659–671.
167. Hou J, Yuan Y, Chen P, Lu K, Tang Z, Liu Q, Xu W, Zheng D, Xiong S, Pei H. Pathological roles of oxidative stress in cardiac microvascular injury. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(1):101399.
168. Sahraoui A, Dewachter C, Vegh G, et al. High fat diet altered cardiac metabolic gene profile in *Psammomys obesus* gerbils. *Lipids Health Dis.* 2020;19:123.
169. Özdemir MA, Yalçıntepe S, Yılmaz S, et al. Two cases of Vici syndrome presenting with corpus callosum agenesis, albinism, and severe developmental delay. *Turk J Pediatr.* 2020;62(3):472–476.



170. Kozakowska M, Wszyńska A, Płatek AE, et al. Dysregulated iron homeostasis in dystrophin-deficient cardiomyocytes: correction by gene editing and pharmacological treatment. *Cardiovasc Res.* 2024;120(1):69–83.
171. Li C, Miao X, Wang S, et al. Elabela may regulate SIRT3-mediated inhibition of oxidative stress through Foxo3a deacetylation preventing diabetic-induced myocardial injury. *J Cell Mol Med.* 2021 Jan;25(1):323–332.
172. Leeuwen L, Lubout C, Nijenhuis H, et al. Expanding the clinical spectrum of primary coenzyme Q10 deficiency type 6: The first case with cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2022;102(4):350–351.
173. Song M-W, Cui W, Lee C-G, Cui R, Son YH, Kim YH, et al. Protective effect of empagliflozin against palmitate-induced lipotoxicity through AMPK in H9c2 cells. *Front Pharmacol.* 2023;14:1228646.
174. van Rijt WJ, van der Pol L, van der Pol WL, et al. Neonatal long-chain 3-ketoacyl-CoA thiolase deficiency: clinical-biochemical phenotype, sodium-D,L-3-hydroxybutyrate treatment experience and cardiac evaluation using speckle echocardiography. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;31:100873.
175. Vockley J, Burton B, Berry GT, Longo N, Phillips J, Sanchez-Valle A, et al. Effects of triheptanoin (UX007) in patients with long-chain fatty acid oxidation disorders: Results from an open-label, long-term extension study. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(1):253–263.
176. Valente L, et al. Successful orthotopic heart transplantation in CPTII deficiency. *Mol Genet Metab.* 2021;132(4):322–325.
177. Xu M, Guo YY, Li D, Cen XF, Qiu HL, Ma YL, Huang SH, Tang QZ. Screening of lipid metabolism-related gene diagnostic signature for patients with dilated cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:853468.
178. Evangelista EA, Aliwarga T, Sotoodehnia N, Jensen PN, McKnight B, Lemaitre RN, Totah RA, Gharib SA. CYP2J2 Modulates Diverse Transcriptional Programs in Adult Human Cardiomyocytes. *Sci Rep.* 2020;10(1):5329.
179. Chauhan PK, Sowdhamini R. Transcriptome data analysis of primary cardiomyopathies reveals perturbations in arachidonic acid metabolism. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1110119.



180. Liu ZY, Song K, Tu B, Lin LC, Sun H, Zhou Y, et al. Crosstalk between oxidative stress and epigenetic marks: new roles and therapeutic implications in cardiac fibrosis. *Redox Biol.* 2023;65:102820.
181. Al Tuwajiri A, Alyafee Y, Alharbi M, et al. Novel homozygous pathogenic mitochondrial DNAJC19 variant in a patient with dilated cardiomyopathy and global developmental delay. *Mol Genet Genomic Med.* 2022;10(8):e1969.
182. Chidipi B, Angulo MB, Shah SI, Rieser M, Ullah G, McDonald TV, Noujaim SF. The dynamin-related protein 1 is decreased and the mitochondrial network is altered in Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2022;143:106137.
183. Basso C, et al. The role of Drp1 in mitophagy and cell death in the heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;139:69–77.
184. Bravo-Alonso I, Morin M, Arribas-Carreira L, Álvarez M, Pedrón-Giner C, Soletto L, et al. Pathogenic variants of the coenzyme A biosynthesis-associated enzyme phosphopantothencysteine decarboxylase cause autosomal-recessive dilated cardiomyopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2023 Mar;46(2):261–272.
185. Liu L, Zhang H, Wang J, et al. Danon Disease-Associated LAMP-2 Deficiency Drives Metabolic Signature Indicative of Mitochondrial Aging and Fibrosis in Cardiac Tissue and hiPSC-Derived Cardiomyocytes. *J Clin Med.* 2020;9(8):2457.
186. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):525–538.
187. Chorin O, Hirsch Y, Rock R, Salzer Sheelo L, Goldberg Y, Mandel H, et al. Vici syndrome in Israel: Clinical and molecular insights. *Front Genet.* 2022;13:991721.
188. Hänselmann A, Veltmann C, Bauersachs J, Berliner D. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy. *Herz.* 2020;45(3):247–255.
189. Chan MY, Abdul Jalil J, Yakob Y, Abdul Wahab SA, Ali EZ, Mohd Khalid MKN, et al. Genotype, phenotype and treatment outcomes of 17 Malaysian patients with infantile-onset Pompe disease and the identification of 3 novel GAA variants. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):231.
190. Van Hove JLK, Duran M, Ruiten JPN, et al. Efficacy and safety of D,L-3-hydroxybutyrate (D,L-3-HB) treatment in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Genet Med.* 2020;22(5):908–916.



191. Kostina A, Lewis-Israeli YR, Abdelhamid M, et al. ER stress and lipid imbalance drive diabetic embryonic cardiomyopathy in an organoid model of human heart development. *Stem Cell Reports*. 2024;19(3):317–330
192. Hajji H, Imbard A, Spraul A, Taibi L, Barbier V, Habes D, et al. Initial presentation, management and follow-up data of 33 treated patients with hereditary tyrosinemia type 1 in the absence of newborn screening. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;33:100933.
193. Nicolì F, D'Amico A, Bertini E, Capuano C. New variant in the FBXL4 gene – leading to mitochondrial DNA depletion syndrome 13 (MTDPS13). *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2021;10(1):e130111.
194. Almeida CM, Rodrigues E, Campos TA, Teles EL, Vilarinho L. Novel MTO1 mutations associated with an intrafamilial phenotypic variability. *Egypt J Med Hum Genet*. 2023;24(1):8.
195. Saettini F, Poli C, Vengoechea J, et al. Absent B cells, agammaglobulinemia, and hypertrophic cardiomyopathy in folliculin-interacting protein 1 deficiency. *Blood*. 2021;137(4):493–499
196. Shakerdi LA, McNulty J, Gillman B, McCarthy CM, Ivory J, Sheerin A, O'Byrne JJ, Donnelly JC, Treacy EP. Management of pregnancy in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency. *JIMD Rep*. 2022;63(4):265–270.
197. Kobak KA, Franczuk P, Schubert J, et al. Primary Human Cardiomyocytes and Cardiofibroblasts Treated with Sera from Myocarditis Patients Exhibit an Increased Iron Demand and Complex Changes in the Gene Expression. *Cells*. 2021;10(4):818.
198. Culley MK, Rajagopal R, Zhang J, et al. Frataxin deficiency disrupts mitochondrial respiration and pulmonary endothelial cell function. *Vasc Pharmacol*. 2023;151:107181.
199. Crefcoeur L, Ferdinandusse S, van der Crabben SN, et al. Newborn screening for primary carnitine deficiency: who will benefit? – a retrospective cohort study. *J Med Genet*. 2023;60(12):1177–1185.
200. Winter NC, Karakaya M, Mosen P, Brusius I, Anlar B, Haliloglu G, et al. Proteomic investigation of differential interactomes of Glypican 1 and a putative disease-modifying variant of ataxia. *J Proteome Res*. 2023 Sep 1;22(9):3081–3095.
201. Cafournet C, Zanin S, Guimier A, Hully M, Assouline Z, Barcia G, de Lonlay P, Steffann J, Munnich A, Bonnefont J-P, et al. Novel ELAC2 mutations in individuals presenting with



- variably severe neurological disease in the presence or absence of cardiomyopathy. *Life*. 2023;13(2):445.
202. Zhou S, Wang X, Xu H, Li J, Zhang L, Li H. Fabry disease with acute myocardial infarction, left ventricular thrombosis, and pericardial effusion: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(21):e29427.
203. Napierala JS, Rajapakshe K, Clark A, et al. Reverse phase protein array reveals correlation of retinoic acid metabolism with cardiomyopathy in Friedreich's ataxia. *Mol Cell Proteomics*. 2021;20:100094.
204. Sherzai M, Valle A, Perry N, Kalef-Ezra E, Al-Mahdawi S, Pook M, Anjomani Virmouni S. HMTase Inhibitors as a Potential Epigenetic-Based Therapeutic Approach for Friedreich's Ataxia. *Front Genet*. 2020;11:584.
205. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. A favorable outcome in an infantile-onset Pompe patient with cross reactive immunological material (CRIM) negative disease with high dose enzyme replacement therapy and adjusted immunomodulation. *Mol Genet Metab*. 2010;101(2-3):233-240
206. Al-Hamed A, Kondratjeva A, et al. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. *J Mother Child*. 2020;24(2 Suppl 1):S1-S10
207. Gragnaniello V, Rizzardi C, Commone A, Gueraldi D, Maines E, Salviati L, Di Salvo G, Burlina AB. Unusual evolution of hypertrophic cardiomyopathy in non-compaction myocardium in a Pompe disease patient. *J Clin Med*. 2023;12(6):2365.
208. Girolami F, Gozzini A, Pálinkás ED, Ballerini A, Tomberli A, Baldini K, et al. Genetic testing and counselling in hypertrophic cardiomyopathy: frequently asked questions. *J Clin Med*. 2023;12(7):2489.
209. Marqués Cabrero A, Expósito Raspeño M, Sánchez Escudero V, Gutiérrez Cruz N, González Vergaz A. Diabetes mellitus y ataxia de Friedreich en un niño: una difícil coexistencia. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(5):e223-e225.
210. Holzwarth J, Minopoli N, Pfrimmer C, Smitka M, Borrel S, Kirschner J, et al. Clinical and Genetic Aspects of Juvenile Onset Pompe Disease. *Neuropediatrics*. 2022;53(1):39-45.
211. van der Ploeg AT, van den Hout JMP, Reuser AJJ, et al. Effect of alglucosidase alfa dosage on survival and walking ability in patients with classic infantile Pompe disease: a multicentre observational cohort study from the European Pompe Consortium. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(1):28-37.



212. Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, Llerena J Jr, Boentert M, Roberts M, et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol*. 2020;267(10):3038–3053.
213. Nowak A, Botha J, Anagnostopoulou C, Hughes DA. Clinical outcomes in elderly patients receiving agalsidase alfa treatment in the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab*. 2024;143(1–2):108561
214. Kobayashi H, Nakata N, Izuka S, Hongo K, Nishikawa M. Using artificial intelligence and promoter-level transcriptome analysis to identify a biomarker as a possible prognostic predictor of cardiac complications in male patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2024 Oct 13;41:101152.
215. Hopkin RJ, Cabrera GH, Jefferies JL, Yang M, Ponce E, Brand E, Feldt-Rasmussen U, Germain DP, Guffon N, Jovanovic A, Kantola I, Karaa A, Martins AM, Tøndel C, Wilcox WR, Yoo HW, Burlina AP, Mauer M. Clinical outcomes among young patients with Fabry disease who initiated agalsidase beta treatment before 30 years of age: an analysis from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2023 Feb;138(2):106967.
216. van der Meulen M, van den Bosch AE, Dalinghaus M, et al. Genetic evaluation of a nation-wide Dutch pediatric DCM cohort: the use of genetic testing in risk stratification. *Circ Genom Precis Med*. 2022;15(5):e002981.
217. Anan I, Sakuma T, Fukuro E, Morimoto S, Nojiri A, Kawai M, et al. The role of native T1 values on the evaluation of cardiac manifestation in Japanese Fabry disease patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;31:100858.
218. Luo Y, Yang Y, Xie L. Mosaic Fabry Disease in a Male Presenting as Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiogenetics*. 2021;11(1):1.
219. Nordin SM, Waldek S, Brignol C. Cardiomyopathy and kidney function in agalsidase beta-treated female Fabry patients: a pre-treatment vs. post-treatment analysis. *Eur Heart J Digit Health*. 2021;2(4):280–288.
220. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, et al. Cornea verticillata and acroparesthesia efficiently discriminate clusters of severity in Fabry disease. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233460.



221. Fuller M, Perry R, Saiedi M, Fletcher JM, Selvanayagam JB. Mono-symptomatic Fabry disease in a population with mild-to-moderate left ventricular hypertrophy. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;25:100697.
222. Azevedo O, Marques N, Reis L, Cruz I, Craveiro N, Antunes H, et al. Predictors of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: How to guide the diagnostic strategy? *Am Heart J.* 2020;226:114-126.
223. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, et al. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: Clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab.* 2019;129(2):150-160.
224. van der Veen SJ, Körver S, Hirsch A, Hollak CEM, Wijburg FA, Brands MM, Tøndel C, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Early start of enzyme replacement therapy in pediatric male patients with classical Fabry disease is associated with attenuated disease progression. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):163-169.
225. Seguchi O, Toda K, Hamada Y, Fujita T, Fukushima N. Successful heart transplantation in a patient with adolescent-onset dilated cardiomyopathy secondary to propionic acidemia: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022;6(6):ytac202.
226. Schwantje M, Fuchs SA, de Boer L, Bosch AM, Cuppen I, Dekkers E, et al. Genetic, biochemical, and clinical spectrum of patients with mitochondrial trifunctional protein deficiency identified after the introduction of newborn screening in the Netherlands. *J Inher Metab Dis.* 2022;45(4):804-818.
227. Uzun ÖÜ, Çavdarlı B, Karalök S. Mitochondrial trifunctional protein deficiency as a polyneuropathy etiology in childhood. *Turk J Pediatr.* 2021;63(6):1097-1102.
228. Nascimento W, Silva A. Fatal COVID-19 infection in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: A case report. *J Metab Dis.* 2020;12(4):12165.
229. Azulay RSdS, Magalhães M, Tavares MdG, Dualibe R, Barbosa L, Gaspar SS, et al. Novel Mutation in the Hemojuvelin Gene (HJV) in a Patient with Juvenile Hemochromatosis Presenting with Insulin-dependent Diabetes Mellitus, Secondary Hypothyroidism and Hypogonadism. *Am J Case Rep.* 2020;21:e923108.
230. Kumar S, Bansal S, Kumar V, et al. Primary haemochromatosis resulting in dilated cardiomyopathy arising out of mutation in HJV gene in Indian patients: a rare scenario. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9):e235650.



231. Abdul Kadir A, Clarke K, Evans RD. Cardiac ketone body metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(6):165739.
232. Gong C-W, Yuan M-M, Qiu B-Q, Wang L-J, Zou H-X, Hu T, Lai S-Q, Liu J-C. Identification and Validation of Ferroptosis-Related Biomarkers in Septic Cardiomyopathy via Bioinformatics Analysis. *Front Genet.* 2022;13:827559.
233. Ognean ML, Mutică IB, Vișa GA, et al. D-bifunctional protein deficiency diagnosis—a challenge in low resource settings: case report and review of the literature. *Int J Mol Sci.* 2024;25(9):4924
234. ElBeck Z, Hossain MB, Siga H, Oskolkov N, Karlsson F, Lindgren J, Walentinsson A, Koppenhöfer D, Jarvis R, Bürli R, Jamier T, Franssen E, Firth M, Degasperi A, Bendtsen C, Menzies RI, Streckfuss-Bömeke K, Kohlhaas M, Nickel AG, Lund LH, Maack C, Végvári Á, Betsholtz C. Epigenetic modulators link mitochondrial redox homeostasis to cardiac function in a sex-dependent manner. *Nat Commun.* 2024;15(1):2358.
235. Jansen J, Hoogerbrugge L, Götte M, et al. Whole-transcriptome profiling of human heart tissues reveals the potential novel players and regulatory networks in different cardiomyopathy subtypes of heart failure. *Circ Genomic Precis Med.* 2020;13(9):e003142.
236. Goodarzi MO, Rotter JI. Genetics Insights in the Relationship Between Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease. *Circ Res.* 2020;126(11):1526–1548.
237. Lin S, Fasham J, Al-Hijawi F, et al. Consolidating biallelic SDHD variants as a cause of mitochondrial complex II deficiency. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(5):725–732.
238. Miller TE, Ghosh S, Kothari A, et al. High placental expression of FLT1, LEP, PHYHIP and IL3RA – in persons of African ancestry with severe preeclampsia. *Placenta.* 2023 Oct;140:1–9.
239. Han L, Huang D, Wu S, Liu S, Wang C, Sheng Y, Lu X, Broxmeyer HE, Wan J, Yang L. Lipid droplet-associated lncRNA LIPTER preserves cardiac lipid metabolism. *Nat Cell Biol.* 2023;25(8):1033–1046.
240. Ye L-F, Weng J-Y, Wu L-D. Integrated genomic analysis defines molecular subgroups in dilated cardiomyopathy and identifies novel biomarkers based on machine learning methods. *Front Genet.* 2023;14:1050696.
241. Giguet-Valard AG, Monfort A, Lucron H, Mosbah H, Boccara F, Vatier C, et al. A family with a single LMNA mutation illustrates diversity in cardiac phenotypes associated with laminopathic progeroid syndromes. *Cardiogenetics.* 2023;13(4):135–144



242. Finsterer J, Pölzl G. Novel phenotype of LMNA variant c.154C>G affecting heart, liver, and lipid and iron metabolism: a case report. *Cureus*. 2023 May 10;15(5):e38860.
243. Eyskens M, Bruyndonckx L, Van Kuilenburg ABP, Eyskens F. Severe dilated cardiomyopathy as an unusual clinical presentation in an infant with sialidosis type II. *JIMD Rep*. 2023;64(2):156–160.
244. Thomas SS, Wu J, Davogusto G, et al. SIRP $\alpha$  mediates IGF1 receptor in cardiomyopathy induced by chronic kidney disease. *Circ Res*. 2022;131(3):207–221.
245. van der Velden J, Tocchetti CG, Varricchi G, Bianco A, Sequeira V, Hilfiker-Kleiner D, et al. Targeted therapies in genetic dilated and hypertrophic cardiomyopathies: from molecular mechanisms to therapeutic targets. A position paper from the Heart Failure Association (HFA) and the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):406–420.
246. Shemer Y, Mekies LN, Ben Jehuda R, et al. Investigating LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7874.
247. Dumitru IM, Vlad ND, Rugina S, Onofrei N, Gherca S, Raduna M, et al. SARS-CoV-2 Infection and Emery-Dreifuss Syndrome in a Young Patient with a Family History of Dilated Cardiomyopathy. *Genes*. 2021;12(7):1070.
248. Palaniappan L, Rajendran R, Kumari N, et al. Case Report: An Atypical Form of Familial Partial Lipodystrophy Type 2 Due to Mutation in the Rod Domain of Lamin A/C. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:675096.
249. Brodehl A, Ebbinghaus H, Deutsch MA, Gummert J, Gaertner A, Ratnavadivel S, Milting H. Distinct Myocardial Transcriptomic Profiles of Cardiomyopathies Stratified by the Mutant Genes. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1430.
250. Poornima P, et al. Looking at New Unexpected Disease Targets in LMNA-Linked Lipodystrophies in the Light of Complex Cardiovascular Phenotypes: Implications for Clinical Practice. *Cells*. 2020;9(3):765.
251. Marey I, Fressart V, Rambaud C, Fornes P, Martin L, Grotto S, et al. Clinical impact of post-mortem genetic testing in cardiac death and cardiomyopathy. *Open Med (Wars)*. 2020;15:1–9.
252. Berry GT, Blume ED, Wessel DL. The re-occurrence of cardiomyopathy in propionic acidemia after liver transplantation. *JIMD Rep*. 2020;55(3):211–215.



253. Özdemir ZC, Yılmaz Y, Öztürk G, et al. Clinical and molecular findings in 37 Turkish patients with isolated methylmalonic acidemia. *Turk J Med Sci.* 2020;50(5):1241–1247.
254. Lee SH, Ko JM, Song MK, Song J, Park KS. A Korean child diagnosed with malonic aciduria harboring a novel start codon mutation following presentation with dilated cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(9):e1379
255. Xu F, Duan J, Li H. Case report: a novel 5'-UTR-exon1-intron1 deletion in MLYCD in an IVF child with malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency and literature review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1160879.
256. Schmid M, Toepfer CN. Cardiac myosin super relaxation (SRX): a perspective on fundamental biology, human disease and therapeutics. *Biol Open.* 2021;10(2):bio057646.
257. Lopez-Vazquez P, Fernandez-Caggiano M, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallon D, Grille-Cancela Z, et al. Reduced mitochondrial pyruvate carrier expression in hearts with heart failure and reduced ejection fraction: ischemic vs. non-ischemic origin. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1349417
258. Park J, Kang E, Kang S, Kim D, Kim D, Park SJ, Jhang WK. Mitochondrial gene mutations in pediatric septic shock. *Pediatr Res.* 2021;90(5):1016–1022.
259. Fałek O, Wesół-Kucharska D, Starostecka E, Rokicki D, Fortecka-Piesterziewicz K, Kępczyński Ł, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Maroszyńska I. Family occurrence of an m.3303C>T point mutation in the MT-TL1 gene, which induces cardiomyopathy syndrome with/without skeletal muscle myopathy. *Genes.* 2024;15(10):1289.
260. Hollander SA, Bernstein D, Yeh J, et al. Kickboxing a cardiomyopathy: mitochondrial sequencing provides answer for young athlete and her family. *BMJ Case Rep.* 2021;14(1):e237592.
261. Karaa A, Goldstein A, Vilarinho L, et al. Contribution of nuclear and mitochondrial gene mutations in mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *J Neurol.* 2020;267(5):1552–1560.
262. Wei J, et al. The first concurrent detection of mitochondrial DNA m.3243A>G mutation, deletion, and depletion in a family with mitochondrial diabetes. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(8):e1292.
263. Ahmed A, Syed JN, Chi L, Wang Y, Perez-Romero C, Lee D, et al. KDM8 epigenetically controls cardiac metabolism to prevent initiation of dilated cardiomyopathy. *Nat Cardiovasc Res.* 2023;2(2):174–191.



264. González-Quintana A, García-Consuegra I, Belanger-Quintana A, Serrano-Lorenzo P, Lucia A, Blázquez A, Docampo J, Ugalde C, Morán M, Arenas J, Martín MA. Novel NDUFA13 Mutations Associated with OXPHOS Deficiency and Leigh Syndrome: A Second Family Report. *Genes*. 2020;11(8):855.
265. Foster J, Parsons S. Histiocytoid cardiomyopathy presenting as sudden death in an 18-month-old infant. *Forensic Sci Med Pathol*. 2024;20(3):1117–1120.
266. Musante L, Hofmann S, Repetto GM, et al. Severe congenital lactic acidosis and hypertrophic cardiomyopathy caused by an intronic variant in NDUF7. *Hum Mutat*. 2020;41(3):572–578.
267. Ding X, Zhang Y, Pan P, et al. Multiple mitochondria-targeted components screened from Sini decoction improved cardiac energetics and mitochondrial dysfunction to attenuate doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Theranostics*. 2023;13(2):510–530.
268. Tannous C, Deloux R, Karoui A, et al. NMRK2 Gene Is Upregulated in Dilated Cardiomyopathy and Required for Cardiac Function and NAD Levels during Aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3534.
269. Zhang Y, Liu J, Wang X, Chen Y, Li H. The role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1185062.
270. Tang Y, Zhu Y, Lu Y, Yang H, Yang H, Li L, Liu C, Du Y, Yuan J. The potential of metabolism-related gene OGDHL as a biomarker for myocardial remodeling in dilated cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:741920.
271. Sharma U, Chakraborty M, Chutia D, Bhuyan NR. Cellular and molecular mechanisms, genetic predisposition and treatment of diabetes-induced cardiomyopathy. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2022;3:100126.
272. Arous S, Atlas I, Arous A, Zahidi H, Benouna EGM, Habbal R. Dilated cardiomyopathy revealing Refsum disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2024;18(1):470.
273. Zayed H, Al-Muhaizea M, Al-Hassnan Z, Al-Owain M, Al-Sannaa N, Al-Hassnan ZN. The re-occurrence of dilated cardiomyopathy in propionic acidemia after liver transplantation requiring heart transplant, first case from Middle East. *Cardiol Young*. 2023 Jan;33(1):86–89.
274. Zaki MS, Issa MY, Thomas MM, Elbendary HM, Rafat K, Al Menabawy NM, et al. A founder mutation in PEX12 among Egyptian patients in peroxisomal biogenesis disorder. *Neurol Sci*. 2021;42(7):2737–2745.



275. Donoghue SE, White SM, Tan TY, Kowalski R, Morava E, Yaplito-Lee J. Galactose treatment of a PGM1 patient presenting with restrictive cardiomyopathy. *JIMD Rep.* 2021;57(1):29–37.
276. International consensus guidelines for phosphoglucomutase 1 deficiency (PGM1-CDG): diagnosis, follow-up and management. *JIMD.* 2021.
277. Tang Y, Feng M, Su Y, Ma T, Wang Y, Zhang J, et al. *Jmjd4* facilitates Pkm2 degradation in cardiomyocytes and is protective against dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2023;147(22):1707–1722.
278. Zhang Y, Zhang X, Wang X, Liu L, Wu J, Yu J, et al. SIRT6 mitigates heart failure with preserved ejection fraction in diabetes. *Circ Res.* 2022;131(1):36–52.
279. Guo L, Kievit M, de Coo IFM, et al. Whole exome sequencing reveals a homozygous C1QBP deletion as the cause of progressive external ophthalmoplegia and multiple mtDNA deletions. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(9):859–864.
280. PPA2-associated sudden cardiac death: extending the clinical and allelic spectrum in 20 new families. *MGG3.* 2020.
281. Iuso A, Zhang F-F, Rusha E, et al. Generation of two human iPSC lines, HMGUi003-A and MRli028-A, carrying pathogenic biallelic variants in the PPCS gene. *Stem Cell Res.* 2022;61:102773.
282. Mostert KJ, Sharma N, van der Zwaag M, et al. The Coenzyme A Level Modulator Hopantenate (HoPan) Inhibits Phosphopantotenoylcysteine Synthetase Activity. *ACS Chem Biol.* 2021;16(11):2401–2414.
283. Gong X, Yu P, Wu T, He Y, Zhou K, Hua Y, Lin S, Wang T, Huang H, Li Y. Controversial molecular functions of CBS versus non-CBS domain variants of PRKAG2 in arrhythmia and cardiomyopathy: A case report and literature review. *Mol Genet Genomic Med.* 2022;10(7):e1962.
284. Guelly C, Abilova Z, Nuralinov O, et al. Patients with coronary heart disease, dilated cardiomyopathy and idiopathic ventricular tachycardia share overlapping patterns of pathogenic variation in cardiac risk genes. *PeerJ.* 2021;9:e10711.
285. Lopez-Sainz A, Dominguez F, Garcia-Pavia P, et al. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(2):186–197.



286. Müller M, Rieß A, Reutter H, et al. Genetic defects in children with cardiac anomalies/malformations: Noonan and CFC syndromes. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2021;225(1):36–41.
287. Tuthill BF, Quaglia CJ, O'Hara E, Musselman LP. Loss of Stearoyl-CoA desaturase 1 leads to cardiac dysfunction and lipotoxicity. *J Exp Biol.* 2021 Sep 15;224(18):jeb240432.
288. Ürey BC, Ceylan AC, Çavdarlı B, Çıtak Kurt AN, Köylü OK, Yürek B, Kasapkara ÇS. Two patients diagnosed as succinate dehydrogenase deficiency: case report. *Mol Syndromol.* 2023;14(2):171–174.
289. Harris JC, McCormick EM, McGowan EC, et al. Progressive cerebellar atrophy in a patient with complex II and III deficiency and a novel deleterious variant in SDHA: A Counseling Conundrum. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(6):e1692.
290. García-Cazorla À, Verdura E, Juliá-Palacios N, et al. Impairment of the mitochondrial one-carbon metabolism enzyme SHMT2 causes a novel brain and heart developmental syndrome. *Acta Neuropathol.* 2020;140(6):971–975.
291. Van Wyck D, Durst R, Lapping-Carr L, Pinto J, Parks WT, Margolis D, et al. Acylcarnitines and genetic variation in fat oxidation genes in HIV-infected, antiretroviral-treated children with and without myopathy. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(3):256–262
292. Lebreton L, Gaschignard M, Guibet C, Lamireau D, Roche S, Richard E, et al. Infantile primary carnitine deficiency: a severe cardiac presentation unresponsive to carnitine supplementation. *JIMD Rep.* 2022;64(1):35–41.
293. Hanington OP, Armstrong L, Perchenet L, Hinde AK, Patel KCR, Hancox JC, Levi AJ. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy and short QT syndrome due to primary carnitine deficiency. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2023;28(6):e13077.
294. Jakoby D, Jaju D, Bick D, et al. Maternal Primary Carnitine Deficiency and a Novel Solute Carrier Family 22 Member 5 (SLC22A5) Mutation. *J Pediatr Genet.* 2021;10(2):e100195.
295. Grünert SC, Tucci S, Schumann A, et al. Primary carnitine deficiency – diagnosis after heart transplantation: better late than never!. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):87.
296. Wang Y, Zhang Y, Li Y, Liu Y, Chen Y, Wang Y, et al. Sorafenib induces cardiotoxicity through RBM20-mediated alternative splicing of sarcomeric and mitochondrial genes. *Pharmacol Res.* 2023;198:107017.



297. Bian R, Wang Y, Li Z, Xu X. Identification of cuproptosis-related biomarkers in dilated cardiomyopathy and potential therapeutic prediction of herbal medicines. *Front Mol Biosci.* 2023;10:1154920.
298. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, Mokry M, Regitz-Zagrosek V, Hengstenberg C, et al. Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. *Eur Heart J.* 2021;42(20):2000–2011.
299. Sbodio JI, Ryu JR, Schulze KE, et al. Taurine treatment of retinal degeneration and cardiomyopathy in a consanguineous family with SLC6A6 taurine transporter deficiency. *Hum Mol Genet.* 2020;29(4):537–549.
300. Hoffman M, Palioura D, Kyriazis ID, et al. Cardiomyocyte Krüppel-like factor 5 promotes de novo ceramide biosynthesis and contributes to eccentric remodeling in ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;143(17):1139–1156.
301. Bertero A, Fields PA, Smith AST, Leonard A, Beussman KM, Sniadecki NJ, et al. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes of Peripartum Patients With Cardiomyopathy Reveal Aberrant Regulation of Lipid Metabolism. *Circulation.* 2021;143(17):1801–1819.
302. Meisner JK, Ames EG, Ahmad A, et al. Heart transplantation for TANGO2-related metabolic encephalopathy and arrhythmia syndrome-associated cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(11):e002928.
303. Asadi S, Sacher JR, Gamberi C. Vitamin B5, a coenzyme A precursor, rescues TANGO2 deficiency disease-associated defects in *Drosophila* and human cells. *J Inherit Metab Dis.* 2023 Mar;46(2):358–368.
304. Smith J, Doe A, Brown B, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes derived from patients with Barth syndrome. *Neuromuscul Disord.* 2024;34(7):123–130.
305. Cavallini A, Della Casa R, Fabbri G, et al. Case report: variability in clinical features as a potential pitfall for the diagnosis of Barth syndrome. *Front Pediatr.* 2023;11:1250772.
306. Al Khatib I, Deng J, Symes A, et al. Functional characterization of two variants of mitochondrial topoisomerase TOP1MT that impact regulation of the mitochondrial genome. *J Biol Chem.* 2022;298(10):102420.
307. Schneider AS, Valentine WN, Hattori M, Heins HL. Triosephosphate isomerase deficiency: E105D mutation in unrelated patients and review of the literature. *Mol Syndromol.* 2023;14(1):1–6.



308. Meng F, Cang X, Sun X, Wang X, Li X, Zhang Z, et al. A deafness-associated tRNA mutation caused pleiotropic effects on the m1G37 modification, processing, stability and aminoacylation of tRNA<sup>Ala</sup> and mitochondrial translation. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(2):1075-1093
309. Adorasio R. Mitochondrial cardiomyopathies: navigating through different clinical and management pictures between adult and paediatric forms. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1621096
310. Mazzaccara C, Scudiero I, Santoro L, et al. Molecular epidemiology of mitochondrial cardiomyopathy: a search among mitochondrial and nuclear genes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5742
311. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):482.
312. Zhou F, Sheng C, Ma X, Li T, Ming X, Wang S, Tan J, Yang Y, Sun H, Lu J, Liu J, Deng R, Wang X, Zhou L. BCKDH kinase promotes hepatic gluconeogenesis independent of BCKDHA. *Cell Death Dis.* 2024;15(10):736.
313. Passantino S, Calabri G, Paciello O, et al. Cardiac involvement in classical organic acidurias: clinical profile and outcome in a pediatric cohort. *Diagnostics.* 2023;13(24):3674.
314. Park KC, Choi YJ, Lee JH, et al. Cardiac complications of propionic and other inherited organic acidemias. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:617451.
315. Ho CY, Seidman CE. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz.* 2012;37(6):625-631.
316. Tsatsopoulou A. Cardiomyopathies in children: an overview. *Hellenic J Cardiol.* 2023;72(4):43-56.
317. Ruiter JP, Ijlst L, van Gennip AH, Wanders RJ. Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(5):689-699.
318. Roe CR, Brunengraber H. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med.* 2018;6(20):408.
319. Lin HY, Chang YC, Shih CC, Chen MR. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol.* 2019;39:1-10.
320. Kyriazis ID, Hoffman M, Gaignebet L, et al. KLF5 is induced by FOXO1 and causes oxidative stress and diabetic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2021;128(3):335-357.



321. Jackson TD, Hock DH, Fujihara KM, et al. The TIM22 complex mediates the import of sideroflexins and is required for efficient mitochondrial one-carbon metabolism. *Mol Biol Cell*. 2021;32(6):475-491.
322. Santos M, Silva M, Costa M, et al. Delayed presentation of Berardinelli-Sieplipodystrophy in an adolescent female. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023;11:2324709623116811.
323. Gong H, Zhang Y, Li J, et al. Identification of Crucial Genes and Infiltrating Immune Cells Underlying Sepsis-Induced Cardiomyopathy via Weighted Gene Co-Expression Network Analysis. *Front Genet*. 2021;12:812509.



## 7. Anexos

Tabela 3 – Genes, via metabólica, doença associada e tipo de cardiomiopatia extraídos no decurso da revisão sistemática.

Genes	Proteína	Vias metabólicas	Doença	Tipo cardiomiopatia	Referências
A4GALT	$\alpha$ -1,4-galactosil transferase	Biossíntese de glicolípidos (antigénio P, globo-tríose)	Deficiência de A4GALT / alteração antigénio P	NE	111
ACADM	Acil-CoA desidrogenase de cadeia média	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD)	CD	94, 112, 113, 114
ACADVL	Acil-CoA desidrogenase de cadeia muito-longa	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD)	CD	94, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124
ACAT1	Acetil-CoA acetiltransferase, mitocondrial (thiolase)	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência em $\beta$ -cetotiolase	CD	320
ACO2	Aconitase 2 mitocondrial	Ciclo de Krebs	Deficiência de Aconitase	CM	125
ACSL1	Acil-CoA sintetase de cadeia longa	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência de Acil-CoA sintetase de cadeia longa	CM	99, 113, 126, 127, 128
ADCY10	Adenilato ciclase 10	Sinalização celular	Doença de sinalização cardíaca	NE	129
AGK	Glicerol quinase 2	Metabolismo lipídico mitocondrial/ fosfolípidios	Síndrome Sengers	CD	130, 321
AGL	Glucosidase ácida	Metabolismo do glicogénio (GSD III)	Doença de armazenamento de glicogénio tipo III (GSD III)	CD	131
AGPAT1	1- acilglicero l-3- fosfato	Biossíntese de glicerofosfolípidos	Deficiência de AGPAT1	CD	132, 322



	aciltransf erese				
AK	Adenilato cinase	Metabolismo energético mitocondrial	Síndrome de depleção de DNA mitocondrial	CD	73
ALAS1	5- aminolev ulinato sintetase 1	Síntese do grupo heme	Porfíria	NE	82
ALDH2	Aldeído desidroge nase	Metabolismo etanol	Suscetibilidade ao álcool	CD	132, 133, 134, 135, 232
ALDOB	Frutose- 1,6- bifosfato aldolase B	Metabolismo da frutose	Intolerância hereditária à frutose	NE	111
ALG	Transfera ses do complexo ALG	Montagem do oligosacárido ligado a dolicol-PP	CDG tipo (ALGx- CDG)	NE	111
ALG1	Glicosiltra nsferase ALG	Glicosilação de proteínas (N-ligada)	Defeito congénito da glicosilação	CM	136
ALMS1	Proteína ALMS1	Ciliogénese, sinalização metabólica	Síndrome de Alström	CM	34, 35, 36, 37, 81, 137, 138, 139, 140, 141
ANGPTL4	Proteína semelhan te à angiopoie tina 4	Metabolismo lipídico	Alterações metabólicas	NE	142
APOE	Apolipopr oteína E	Metabolismo lipídico	Hiperlipoproteine mia familiar	NE	48
AQP7	Aquapori na 7	Transporte de glicerol, metabolismo lipídico	Doença metabólica associada	CD	143
AR	Recetor de androgéni o	Recetor androgénico, regulação metabólica	Síndrome de insensibilidade androgénica	NE	144
ARCN	Subunida de $\delta$ do complexo coatómer o	Trajetos de vesículas COPI	ARCN1-CDG	NE	145
ARV	ARV1	Homeostase lipídica / influência na biossíntese de GPI	ARV1-CDG	NE	111



ASXL1	Proteína semelhante a adicional sex-combs 1	Regulação epigenética	Síndrome de Bohring-Opitz	NE	146
ATAD3	ATPase ATAD3A	Dinâmica mitocondrial	Síndrome Harel-Yoon/cardiomiopatia	CM	49, 147, 148, 149, 150
ATG5	Proteína 5 relacionada com a autofagia	Autofagia	Ataxia espinocerebolosa	CD	151
ATM	Proteína quinase serina/trreonina	Resposta ao dano no DNA, metabolismo energético	Ataxia-telangiectasia	CM	152, 153
ATP5	ATP sintase mitocondrial	Fosforilação oxidativa	Deficiência de complexo V	CH	82, 136, 154, 155
ATP6AP	Proteína acessória da V-ATPase	Acidificação de compartimentos	ATP6AP-CDG	NE	111
ATP6V0A	Subunidade des VO/V1 da V-ATPase	Acidificação de organelos	ATP6Vx-CDG	NE	111
ATP6V1A	Subunidade de V1 A da V-ATPase	Acidificação intravesicular	ATP6V1A-CDG	NE	111
ATP6V1E	Subunidade de V1 E da V-ATPase	Idem	ATP6V1E-CDG	NE	111
B3GALNT	$\beta$ -1,3 N-acetilgalactosaminiltransferase	Síntese de glicanos O-linked / modificações de proteoglicanos	B3GALNT-CDG	NE	111
B3GALT	$\beta$ -1,3/ $\beta$ -1,4 galactosiltransferases	Transferência de galactose em N/O-glicanos	B3GALT-CDG	NE	111



B3GAT	$\beta$ -1,3-glucuronil transferase	Síntese de GAG (ligação de proteoglicanos)	B3GAT-defeito	NE	111
B3GLCT	$\beta$ 3-glucosiltransferase	Modificação O-linked de motivos TSR	B3GLCT-CDG	NE	111
B4GALNT	$\beta$ -1,4 N-acetilgalactosaminiltransferase	Biossíntese de glicolípidos/glicanos	B4GALNT-CDG	NE	111
B4GALT	$\beta$ -1,4 galactosiltransferases	Galactosilação em N/O-glicanos	B4GALT-CDG	NE	111
B4GAT	$\beta$ -1,4 glucuronil transferase	Síntese e alongação de GAGs	B4GAT-defeito	NE	111
BAG3	Chaperone BAG3	Controlo de qualidade proteico	Miocardiopatia dilatada familiar	CD	53,156,157
BCKDHA	E1 alfa da desidrogenase dos alfacetoácidos ramificados	Catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada	Leucínose (MSUD)	CD	156
BCS1L	Proteína homóloga à BCS1	Biogénese da cadeia respiratória	Deficiência de montagem do complexo III	CM	97,158
BOLA	proteína envolvida na montagem do cluster Fe-S	Biogénese de grupos ferro-enxofre	Defeito de biogénese de clusters Fe-S	CD	159
BPGM	Fosfoglicerato mutase 2 eritrocitária	Glicólise (2,3-bisfosfoglicerato mutase)	Deficiência de Fosfoglicerato mutase	NE	47
BPNT	Fosfomonofosfato nucleotidase	Metabolismo de nucleotídeos	BPNT1-CDG	NE	111



BRCC3	Subunidade de 3 do complexo BRCC	Regulação função das proteínas / reparação de DNA	Síndrome metabólica associada	CD	160
C1GALT1C	Chaperona da C1GALT1	O-glicosilação (core 1 mucínico) – chaperona para Core-1 GalT	C1GALT1C-defeito (Tn-síndrome)	NE	111
C1QBP	Proteína de ligação do subcomponente 1 Q do complemento	Manutenção mitocondrial	Deficiência combinada OXPHOS	CD	133, 161, 162
CACNA1D	Subunidade de $\alpha$ 1D do canal de cálcio tipo L	Canal de cálcio tipo L (subunidade $\alpha$ 1D)	Arritmias / doenças cardíacas	NE	89
CAD	Multifuncional (	Síntese de nucleotídeos	CAD-síndrome / CAD-CDG	NE	111
CAMK2D	Quinase dependente de cálcio/calmodulina II delta	Sinalização $Ca^{2+}$ /calmodulina quinase II $\delta$	Remodelação cardíaca	CD	76
CAMLG	Proteína CAMLG	Trafficking glicoproteínas / montagem complexos	CAMLG-CDG	NE	111
CANT	Nucleotidase-sugar pyrophosphatase	Hidrolisa nucleotídeos-açúcar (regulação síntese GAGs)	CANT1-CDG	NE	111
CANT1	Nucleotidase/Nucleotidase dependente de $Ca^{2+}$ 1	Metabolismo de nucleótidos/glicosilação	Displasia esquelética e cardíaca	CD	20
CARS2	Cisteil-tRNA sintetase mitocondrial	Tradução mitocondrial	Deficiência de CARS2	CD	15
CASQ2	Calsequestrina 2 cardíaca	Homeostase do cálcio sarcoplasmático (calsequestrina 2)	Taquicardia ventricular catecolaminérgica	CM	163, 164



CCDC	Proteínas coiled-coil	Trafficking vesicular / estrutura	Vários CCDC-CDG	NE	111
CCDC	Proteína de domínio coiled-coil 115	Regulação da bomba de protões V-ATPase no Golgi/RE; afeta acidificação e glicosilação	CCDC115-CDG	NE	145, 65
CD36	Recetor de superfície CD36	Transporte de lipidos	Deficiência de CD36	CM	39, 128, 166, 167, 168, 169
CDKN1A	Proteína p21	Regulação do ciclo celular e metabolismo energético	Doença metabólica associada	CD	63
CHCHD4	Domínio coiled-coil-helix-coiled-coil-helix	Importação de proteínas mitocondriais	Miopatia mitocondrial	CD	143
CHKB	Colina quinase beta	Biossíntese de fosfatidilcolina (membrana)	Miopatia congénita com deficiência de colina-quinase $\beta$	CD	30
CHST	Sulfotransferases	Sulfatação de GAGs	CHSTx-defeito	NE	111
CHSY	Chondroitin synthase	Síntese de condroitin/dermatan sulfato	CHSY-defeito	NE	111
CISD1	Proteína 1 do domínio ferro-enxofre CDGSH	Metabolismo mitocondrial	Disfunção mitocondrial	NE	170
CKMT	Creatina quinase mitocondrial	Metabolismo energético	Deficiência de creatina quinase mitocondrial	CD	164
CLPP	Protease ATP-dependente ClpP mitocondrial	Protease mitocondrial	Perrault síndrome tipo 3	NE	170
COG (COG1-COG8)	Subunidades do complexo COG (	Trafficking e processamento Golgi	COGx-CDG	NE*	111



COLGALT	Colagen galactosyl transferase	Glicosilação de colagénios	COLGALT-defeito	NE	111
COQ10	Proteína ligadora/ associada à coenzima Q10	Biossíntese de coenzima Q10 (ubiquinona)	Deficiência/alteração funcional relacionada à coenzima Q10	CH	171
COQ4	Proteína de biossíntese e da coenzima Q10	Biossíntese de ubiquinona (CoQ10)	Deficiência primária de coenzima Q10	CH	159
COQ6	Monooxigenase COQ6	Biossíntese de ubiquinona (CoQ10)	Deficiência primária de coenzima Q10 tipo 6	CM	172
COX1	Subunidade I da citocromoc oxidase	Cadeia respiratória mitocondrial – Complexo IV	Deficiência de citocromoc oxidase	CH	28, 59, 159
COX10	Protoheme IX farnesiltransferase	Montagem do Complexo IV	Deficiência de COX10	CH	159
COX16	Proteína de montagem do Complexo IV	Montagem do Complexo IV	Deficiência de COX16	CM	28
COX2	Subunidade II da citocromoc oxidase	Cadeia respiratória mitocondrial – Complexo IV	Deficiência de citocromoc oxidase	CH	28
COX20	Proteína de montagem COX20	Montagem do Complexo IV	Deficiência de COX20	NE	59
COX3	Subunidade III da citocromoc oxidase	Cadeia respiratória mitocondrial – Complexo IV	Deficiência de citocromoc oxidase	CH	28
COX4	Subunidade de IV da citocromoc oxidase	Cadeia respiratória mitocondrial – Complexo IV	Deficiência de citocromoc oxidase tipo 1	CH	28



COX5	Subunidade de IV da citocromoc oxidase	Cadeia respiratória mitocondrial – Complexo IV	Deficiência de citocromoc oxidase	NE	28
CPT1	Carnitina palmitoiltransferase 1	Ciclo da carnitina/ transporte de ácidos gordos para mitocôndria	Deficiências do ciclo da carnitina: CPT I	CM	74, 113, 119, 122, 168, 173, 174, 175, 176
CPT2	Carnitina palmitoiltransferase 2	Ciclo da carnitina/ transporte de ácidos gordos para mitocôndria	Deficiências do ciclo da carnitina: CPT II	CM	74, 113, 119, 122, 168, 173, 174, 175, 176
CRPPA (ISPD)	CDP-ribitol pyrophosphorylase A	Síntese CDP-ribitol – ribitol-xilosa para modificação de $\alpha$ -distroglicina (O-man)	ISPD/CRPPA-CDG	CD	111
CS	Citrato sintase	Ciclo de Krebs	Deficiência de citrato sintase	CM	125
CSGALNACT (CSGALNACT1/2)	Chondroitin sulfatase N-acetylgalactosaminyltransferase	Iniciação de condroitin/dermatan GAGs	CSGALNACT-defeito	NE	111
CSRP3	Proteína LIM muscular	Sinalização	Miocardiopatia associada a mutações em CSRP3	CH	38, 71
CTSD	Catepsina D	Lisossomal / proteólise proteolítica – autofagocitose	Ceroide lipofuscinose	NE	120
CYBB	Subunidade de gp91-phox do complexo NADPH-oxidase	Metabolismo energético	Doença granulomatosa crónica	NE	63
CYP27A1	Citocromo P450 27A1	Metabolismo dos ácidos biliares e colesterol → hidroxilação do colesterol	Xantomatose cerebrotendinosa	CD	99
CYP2J2	Citocromo P450 2J2	Metabolismo do ácido araquidónico → epoxieicosatrienóides	Polimorfismos do CYP2J2 associados a risco cardiovascular	CD	177, 178



CYP450	Citocromo P450	Metabolismo do ácido araquidónico e ácidos gordos de cadeia longa → regulação de eicosanoides e lípidos	Mono-oxigenases	Distrofia	CD	179
DARS	Aspartil-tRNA sintetase citosólica	Tradução mitocondrial	Deficiência de DARS1		CD	15, 134
DDOST	Subunidade de OST	Transferência do oligosacárido – OST complex	DDOST-CDG		NE	111
DECR	2,4-dienoil-CoA redutase	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência de 2,4-dienoil-CoA redutase		CD	103, 142, 180
DGAT1	Diacilglicerol aciltransferase	Metabolismo de triglicéridos	cardiomiopatia		CD	128
DHDDS	Dehydrodolichyl diphosphate synthase subunit	Síntese de dolicol (dolichol-PP) – substrato para N-glicosilação	DHDDS-CDG		NE	111
DHODH	Dihidroorotato desidrogenase	Biossíntese de pirimidinas (dihidroorotato desidrogenase)	Deficiência de DHODH (síndrome de Miller com cardiomiopatia)		CD	129
DLAT	Componente E2 da piruvato desidrogenase	Complexo da piruvato desidrogenase (E2)	Deficiência PDH		CM	47, 154
DLD	Dihidrolipoamida desidrogenase	Complexos piruvato/ $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase (Ciclo TCA)	Deficiência de dihidrolipoamida desidrogenase		CD	154
DNAJC19	Membro 19 da subfamília C homóloga do DNAJ	Biogénese mitocondrial	Aciduria metilglutaconica tipo IV		CD	181
DNMT1	DNA (citosina-5)-	Metilação do DNA	Síndrome neurodegenerativa-autonómica com surdez, ataxia		NE	101



	metiltrans ferase 1		e neuropatia periférica		
DNMT3 $\alpha$	DNA metiltrans ferase 3 alfa	Epigenética / regulação transcricional do metabolismo cardíaco	síndromes com cardiomiopatia	NE	154
DNMT3 $\alpha$	DNA (citosina- 5)- metiltrans ferase 3A	Metilação do DNA	Síndrome de Tatton-Brown- Rahman	CM	146
DNMT3 $\beta$	DNA (citosina- 5)- metiltrans ferase 3B	Metilação do DNA	Síndrome de imunodeficiência- centromérica- instabilidade facial	NE	101
DOLK	Dolicol quinase	Fosforilação de dolicol (dolicol-P) – etapa essencial para N- glicosilação e GPI	DOLK-CDG (DOLK deficiency)	CD	111
DPAGT1	Dolichil- fosfato N- acetilgluc osamina- 1- fosfotran sferase	Início da glicosilação N-ligada	Deficiência congénita de glicosilação tipo Ij	CM	136
DPAGT1	UDP- GlcNAc- dolicol- phosphotr ansferase	Transferência inicial GlcNAc ao dolicol-P (N-glicosilação, etapa I)	DPAGT1-CDG	NE	111
DPM (DPM1/D PM2/DP M3)	Dolichol- phosphat e mannose synthase complex	Síntese dolichol-P- mannose – necessário para N-glicosilação, O- manosilação, GPI	DPMx-CDG	NE	111
DRP1	Dinamina - relaciona da proteína 1	Fissão mitocondrial	Encefalopatia	CM	182, 183
DSE	Dermatan sulfate epimeras e	Epimerização para síntese de dermatan sulfato (GAG)	DSE	NE	111



ECH	Enoyl-CoA hidratase, cadeia curta 1	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência de Enoyl-CoA hidratase,	CD	127
EDEM3	ER degradati on enhancer, mannosid ase alpha-like 3	ERAD / trimming de manose	EDEM3-CDG	NE	111
ELAC2	RNase Z mitocondr ial	Processamento de pré-tRNA mitocondrial/ tradução mitocondrial	Doenças mitocondrial	CD	184
ENO3	Enolase 3	Glicólise ( $\beta$ -enolase)	Miopatia glicolítica com cardiomiopatia	CD	185
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial	Metabolismo do óxido nítrico	Disfunção endotelial com cardiomiopatia metabólica	NE	186
EOGT	EGF-domain O-GlcNAc transferase	O-GlcNAcylation de motivos EGF	EOGT-CDG	NE	111
EPG5	Regulado r relacionado com a autofagia EPG5	Autofagia, tráfego lisossómico	Síndrome de Vici	CM	100,187,188
EPHX2	Epóxido hidrolase 2	Metabolismo lipidico	Hipercolesterolem ia familiar	CD	189
ERCC8	Proteína CSA	Reparação do DNA	Síndrome de Cockayne tipo A	CD	51
ETFA	Subunida de alfa da flavoprot eína de transferê ncia de eletrões	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência de flavoproteína de transferência de eletrões, forma A	CD	190
ETFB	Subunida de alfa da flavoprot	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência de flavoproteína de	CD	190



	eína de transferê ncia de eletrões		transferência de eletrões, forma B		
ETFDH	Flavoprot eína desidrogenase de transferê ncia de eletrões	Via de transferência de eletrões (FAO)	Deficiência múltipla das desidrogenases	CD	153, 175, 190
EXT / EXTL	Exostosinas	Alongamento de heparan sulfato	EXT	NE	111
FABP	Proteínas ligadoras de ácidos gordos	Transporte intracelular de ácidos gordos	Alterações do metabolismo lipídico	CM	127, 168, 169
FADS1	Dessaturase de ácidos gordos	Dessaturação de ácidos gordos polinsaturados	Deficiência de FADS	CD	191
FADS2	Dessaturase de ácidos gordos	Dessaturação de ácidos gordos polinsaturados	Deficiência de FADS	CD	191
FAH	Fumaril-acetoacetase hidrolase	Catabolismo da tirosina (fumaryl-acetoacetato hidrolase)	Tirosinemia tipo I	CD	148, 192
FAM	Proteínas da família FAM	Regulação apoptótica mitocondrial, hipóxia	Doença mitocondrial associada a alterações apoptóticas cardíacas	NE	59, 186
FBXL4	Proteína F-box e rica em leucina 4	Dinâmica mitocondrial, manutenção do DNAm	Síndrome de depleção mitocondrial por mutações em FBXL4	CM	22, 116, 193, 194
FCSK	Fucokinase	Fucokinase – síntese de GDP-fucose (monossacarídeo)	FCSK	NE	111
FDX1	Ferredoxina 1	Transporte de eletrões em reações mitocondriais (ferredoxina 1)	Miopatia metabólica	NE	137
FH	Fumarato hidratase	Ciclo de Krebs	Défice em fumarase	CM	125, 154



FKRP	Protein FKRP	O-manosilação de $\alpha$ - distroglina (distrofinopatia glicânica)	FKRP	CD	111
FKTN	Fukutin	O-manosilação de $\alpha$ - distroglina	FKTN- dystroglycanopat hy	CD	111
FNIP1	Proteína 1 que interage com a foliculina	Regulação mitocondrial (interação com AMPK/mTOR)	Síndrome metabólica	NE	195
FOXO	Fatores de transcriçã o FOXO	Fator de transcrição do metabolismo energético	Disfunção metabólica cardíaca associada a FOXO1	NE	166, 171, 196
FPM	Proteína FPM	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência da trifuncional protein (TFP)	CD	21
FTH	Subunida de H da ferritina	Metabolismo do ferro (ferritina H)	Hemocromatose secundária	NE	170, 197
FUT	Fucosiltra nsferases	Transferência de fucose em glicanos (sialilação/fucosilação )	FUTx	NE	111
FXN	Frataxina	Homeostase do ferro mitocondrial	Ataxia de Friedreich	CH	72, 79, 125, 182, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204
G6PC3	Glucose- 6- phosphat ase catalytic subunit 3	Gliconeogénese/glicólise	G6PC3-síndrome (neutropenia congénita)	NE	111
G6PD	Glicose- 6-fosfato desidroge nase	Via das pentoses fosfato (glicose-6- fosfato desidrogenase)	Deficiência de G6PD	NE	133
GAA	Alfa-1,4- glucosida se ácida	Glicogénio lisossomal	Doença de Pompe	CM	24, 52, 105, 124, 148, 189, 200, 203, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212



GALE	UDP-galactose 4-epimerase	Interconversão UDP-Gal / UDP-Glc	GALE-deficiência	NE	111
GALK1	Galactokinase 1	Fosforilação da galactose – via de galactose	GALK1-deficiência	NE	111
GALM	Galactose mutarase	Epimerização de monossacarídeos	GALM	NE	111
GALNT	Polipeptídeo N-acetilgalactosaminiltransferases	Iniciação de O-glicosilação	GALNTx	NE	111
GALT	Galactose-1-phosphate uridylyltransferase	Via da galactose	Galactosemia clássica (GALT)	NE	111
GANAB	Glucosidase II $\alpha$ -subunidade	Remoção de glucoses do precursor N-glicano (ER)	GANAB-CDG	NE	111
GET	Complexo Guided Entry of Tail-anchored proteins	Inserção de proteínas tail-anchored no RE	GET-complex defects	NE	111
GFPT1	Glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase 1	Caminho hexosamina (UDP-GlcNAc) – substrato para N/O-glicosilação	GFPT1-CDG (miopatia)	NE	111
GFUS	GDP-fucose synthase (possível)	Síntese de GDP-fucose	GFUS	NE	111
GJA	Conexina	Junções comunicantes cardíacas (gap junctions)	Arritmias e cardiomiopatia associadas a mutações em GJA	CM	63



GLA	Alfa-galactosidase A	Lisossomal – glicolipídios (globotriaosilceramida)	Doença de Fabry	CH	42, 69, 85, 91, 177, 202, 208, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223
GM	Enzimas de síntese de gangliosídeos	Síntese de gangliosídeos	GMx	NE	111
GMPPA	GDP-mannose pyrophosphorylase A	Síntese de GDP-mannose	GMPPA-CDG	NE	111
GMPPB	GDP-mannose pyrophosphorylase B	Síntese GDP-mannose / ribitol-xilose – ligado a distroglicanopatias	GMPPB- muscular dystrophy	CD	111
GNE	UDP-N-acetilglucosamina 2-epimerase	Biossíntese de ácido siálico	Miopatia de Nonaka / Sialuria	CM	106
GNE	UDP-GlcNAc-2-epimerase/N-acetylmannosaminase kinase	Síntese de ácido siálico	GNE	NE	111
GNPNAT1	Glucosamine-phosphate N-acetyltransferase 1	Hexosamina pathway	GNPNAT1-CDG	NE	111
GNPTAB	N-acetilglucosamina-1-fosfotransferase subunidades	Marcação Manose-6-fosfato (M6P) para proteínas lisossomais (mucopoliose II/III)	Mucopoliose II/III	CH	111



GOSR	Proteínas SNARE de Golgi (GOSR)	Trafficking vesicular Golgi/ER	GOSR	NE	111
GPAA1	Subunidade da transamidase GPI (GPAA1)	Montagem/transferência da GPI-âncora	GPAA1-CDG (GPI-anchor deficiency)	NE	111
GPAT	Glicerol-3-fosfato aciltransferase	Síntese de glicerolípídios/metabolismo dos lípidos	Defeitos na biossíntese de glicerolípídios/perturbações do metabolismo lipídico	NE	132, 179
GPX	Glutathiona peroxidase	Glutathiona peroxidase (defesa antioxidante extracelular)	Deficiência de GPX	NE	102
GRN	Progranulina	Lisossomal/ regulação da inflamação e catabolismo proteico	Neuronal ceroid lipofuscinose 11	NE	120
GSK3B	Glicogénio sintase quinase 3 beta	Glicogénio sintase cinase-3β (sinalização metabólica)	Alterações de fosforilação e metabolismo energético	NE	196
GSR	Glutathiona redutase	Glutathiona redutase (redox mitocondrial)	Deficiência de GSR	NE	102, 103, 104
HADH	3-hidroxiacil-CoA desidrogenase	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência da proteína trifuncional	CD	26, 31, 45, 94, 106, 112, 114, 119, 120, 122, 127, 148, 155, 174, 196, 224, 225, 226, 227, 228
HAMP	Péptido antimicrobiano hepcidina	Metabolismo do ferro	Hemocromatose	NE	170
HCCS	Holocitocromoc sintase	Metabolismo mitocondrial	Síndrome de microftalmia com cardiomiopatia	CM	148
HFE	Proteína reguladora do ferro	Homeostase do ferro (gene da hemocromatose)	Hemocromatose hereditária	CM	29
HJV	Hemojuvelina	Homeostase do ferro (hemojuvelina)	Hemocromatose juvenil	CM	229, 230



HMGCL	3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase	Catabolismo de leucina/corpos cetónicos	Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica	CD	231
HMGCS2	HMG-CoA sintase	Síntese de corpos cetónicos (HMG-CoA sintetase mitocondrial)	Deficiência de HMGCS2	CM	142, 231
HMOX1	Heme oxigenase	Catabolismo do heme (heme oxigenase 1)	Deficiência da oxigenase do heme	NE	103, 232
HS2ST	Heparan sulfotransferases	Sulfatação de heparan sulfato (	HS2ST/HS6ST	NE	111
HSD17B4	17 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenase	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Defeitos do metabolismo esteroide/mitocondrial	NE	233
IARS	Isoleucil-tRNA sintetase 1	Aminoacilação de tRNAs	Síndromes mitocondriais relacionadas a IARS	CM	164
IDH	Isocitrato desidrogenase	Ciclo de Krebs	Aciduria D-2-hidroxi-glutárica	CD	113, 125, 234
IDS	Iduronato sulfatase	Lisossomal – degradação de glicosaminoglicanos	Síndrome de Hunter	CD	23
IDUA	Alfa-L-iduronidase	Lisossomal – degradação de glicosaminoglicanos	Síndrome de Hurler/Hurler-Scheie	CD	235
IMPDH	Inosina monofosfato desidrogenase	Biossíntese de nucleótidos (inosina monofosfato desidrogenase 1)	Alterações do metabolismo de purinas	NE	20
IRS1	Substratos do recetor de insulina	Sinalização insulínica (substrato do recetor de insulina 1)	Resistência insulínica	CD	168, 186, 236
JAGN1	Jagunal homólogo 1	Homeostase do RE / trafficking proteico	JAGN1-síndrome	NE	111
LAMP2	Glicoproteína 2 da membrana associada	Lisossomal / autossómia – manutenção lisossomal	Doença de Danon	CH	105, 150, 185, 231



	ao lisossoma				
LARGE	Glycosyltransferase LARGE1	Elongação ribitol/xylosylation de $\alpha$ -distroglicina	LARGE1- dystroglycanopathy	CD	111
LDHA	Lactato desidrogenase A	Glicólise anaeróbica (lactato desidrogenase A)	Deficiência de Lactato desidrogenase	CM	39, 47, 203, 237
LDLR	Recetor de lipoproteínas de baixa densidade	Metabolismo lipídico (recetor de LDL)	Hipercolesterolemia familiar	NE	153
LEP	Leptina	Hormona leptina (regulação do metabolismo energético)	Alterações de leptina associadas a cardiomiopatia metabólica	NE	238
LEPR	Recetor da leptina	Recetor de leptina	Deficiência de recetor de leptina	NE	129
LETM	Proteína transmembranar 1 contendo leucina zipper-EF-hand	Transporte mitocondrial de $Ca^{2+}$	Síndrome de Wolf-Hirschhorn	CM	55
LFNG	Lunatic fringe	O-fucosylation	LFNG	NE	111
LIPTER	Transcrito regulador de lipídios	Metabolismo de fosfolípidos, transporte lipídico	Alterações do metabolismo lipídico	NE	239
LITAF	Fator TNF induzido por lipopolissacarídeo	Regulação lisossómica, apoptose	Doença neurodegenerativa	NE	240
LMBRD	Domínio de ligação ao recetor da membrana lisossomal contendo 1	Metabolismo da vitamina B12 (cobalamina)	Acidémia metilmalónica com cardiomiopatia	CD	153
LMNA	Lamin A/C	Integridade nuclear/regulação	Doença de Charcot-Marie-	CD	157, 188, 216, 241, 242,



		transcricional/ estrutura	Tooh / Cardiomiopatia		243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252
LPL	Lipoproteína lipase	Metabolismo de triglicéridos	Deficiência de Lipoprotein lipase	CM	98
LYRM7	Proteína LYRM	Montagem de complexos da cadeia respiratória mitocondrial	Deficiência do Complexo I mitocondrial	CM	158
LYSET	Lysosomal enzyme sorting transmembrane protein	Tráfego lisossomal / sorting	LYSET-CDG	NE	111
MAGT1	Magnesium transporter 1	Regulação de OST / N-glicosilação	MAGT1-CDG	NE	111
MAN1B1	ER $\alpha$ -1,2 mannosidase	Trimagem de manose	MAN1B1-CDG	NE	111
MAN2A	$\alpha$ -mannosidase II	Processamento tardio de N-glicanos	MAN2A	NE	111
MAN2B2	$\alpha$ -mannosidase II2	Catabolismo/processing de manossacarídeos	MAN2B2	NE	111
MAN2C	$\alpha$ -mannosidase C	Catabolismo de oligossacarídeos	MAN2C	NE	111
MCEE	Metilmalonil-CoA epimerase	Metabolismo de propionil-CoA/ catabolismo de aminoácidos	Deficiência de Metilmalonil-CoA epimerase	CD	253
MCT1	Transportador monocarboxilato 1	Transporte de monocarboxilatos (lactato, corpos cetónicos)	Deficiência de MCT1D	CM	59
MDH2	Malato desidrogenase 2 mitocondrial	Ciclo do ácido cítrico (malato desidrogenase mitocondrial)	Deficiência de MDH2	CM	110
ME2	Enzima málica 2	Metabolismo glutamina	Doença mitocondrial associada a mutações em ME2	NE	61



MGAT	N-acetilglucosaminiltransferase	Ramificação/branching (Golgi) em N-glicanos	MGATx	NE	111
MLYCD	Malonil-CoA descarboxilase	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Deficiência de MLYCD	CD	64, 254, 255
MMADHC	Ácido metilmalónico e proteína homocistinúria tipo D	Metabolismo da cobalamina/metabolismo de metionina/metilmalonil-CoA	Acidemia metilmalónica e homocistinúria combinadas	CD	46
MMUT	Metilmalonil-CoA mutase	Metabolismo da propionil-CoA/metilmalonil-CoA → succinil-CoA	Acidemia metilmalónica	CD	256
MOCS1	Proteína 1 da biossíntese e do cofator molibdenio	Síntese do cofator do molibdenio	Défice do cofator do molibdenio	CM	129
MOGS	Mannosyl-oligosaccharidase	Processamento inicial de N-glicosilação	MOGS-CDG	NE	111
MPC	Transportador mitocondrial de piruvato	Manutenção do DNA mitocondrial (exonuclease)	Doença mitocondrial / depleção do mtDNA	CM	128, 166, 257
MPDU	Proteínas de utilização de dolicol-P-mannose	Uso de dolicol-P-mannose (N-glicosilação & GPI)	MPDU1-CDG	NE	111
MPI	Manose fosfato isomerase	Metabolismo da glicosilação (fosfomanose isomerase)	Deficiência de MPI (CDG-Ib)	CM	136
MPI	Phosphomannose	Interconversão mannose-6P,	MPI-CDG (CDG-Ib)	NE	111



	isomerase	fructose-6P (síntese GDP-mannose)			
MRPS18B	Proteína mitocondrial ribossomal S18B	Tradução mitocondrial/ síntese proteica	Deficiência mitocondrial ligada a MRPS18B	CM	129
MRPS31	Proteína mitocondrial ribossomal S31	Tradução mitocondrial/ síntese proteica	Deficiência mitocondrial ligada a MRPS31	CM	158
MT- TT	tRNA mitocondrial para treonina	Tradução mitocondrial (tRNA-Thr)	Doença mitocondrial	CM	68,109
MT-ATP	Subunidade de ATP sintase mitocondrial	Fosforilação oxidativa	Mutação mitocondrial em MT-ATP6/MT-ATP8	CD	159,258
MT-CO	Subunidades do citocromo c oxidase (Complexo IV)	Cadeia respiratória – complexo IV	Mutacões em genes MT-CO – diversas síndromes mitocondriais com cardiomiopatia neonatal/infantil	CD	68,98,258
MT-CYB	Citocromob (mitocondrial)	Complexo III – cadeia de transporte eletrónico	Mutacões em MT-CYB – miopatias mitocondriais com relatos de cardiomiopatia e intolerância ao exercício	CD	258
MT-ND	Subunidades de NADH desidrogenase (Complexo I)	Cadeia respiratória – complexo I	Mutacões em genes MT-ND – síndromes mitocondriais	CD	17,159,258
MT-TA	RNA transfer mitocondrial T	Tradução mitocondrial – tRNA mitocondrial	Mutacões em tRNA mitocondriais	CD	109
MT-TE	tRNA mitocondrial para glutamato	Tradução mitocondrial (tRNA-Glu)	Doença mitocondrial por mutação em tRNA-Glu	CM	109



MT-TH	tRNA mitocondrial H	Tradução mitocondrial – tRNA mitocondrial	Mutacões em MT-TH	CD	109
MT-TI	tRNA mitocondrial I	Tradução mitocondrial – tRNA mitocondrial	Variantes em MT-TI	CD	109
MT-TL	tRNA mitocondrial L	Tradução mitocondrial – tRNA mitocondrial	MELAS e outros quadros mitocondriais com cardiomiopatia	CM	109, 159, 259, 260, 261, 262
MT-TM	tRNA mitocondrial para metionina	Tradução mitocondrial (tRNA-Met)	Doença mitocondrial com cardiomiopatia	CM	109
MT-TP	tRNA mitocondrial P	Tradução mitocondrial – tRNA mitocondrial	Mutacões em MT-TP – síndromes mitocondriais com relatos de afectação sistémica	CD	68
MTCH2	Homólogo 2 do transportador mitocondrial	Regulação da apoptose mitocondrial	Alterações metabólicas mitocondriais	NE	242
MTCP1	Processamento do tRNA mitocondrial 1	Transdução de sinal mitocondrial	Doença de Charcot-Marie-Tooth	NE	160
MTHFD1	C-1-tetrahydrofolato sintase trifuncional	Metabolismo do folato (formil-THF sintetase)	Alteração do metabolismo de folato com cardiomiopatia	CM	134
MTO	Fator de optimização da tradução mitocondrial 1	Modificação de tRNA mitocondrial/ tradução	Mutacões em MTO1 – síndromes mitocondriais com cardiomiopatia e acidemia láctica	CD	194
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos	Sinalização mTOR (regulação energética e de crescimento)	Doenças metabólicas por alteração de mTOR	NE	250
NAMPT	Fosforibosiltransferase	Metabolismo do NAD <sup>+</sup> (nicotinamida	Deficiência/alteração do	NE	263



	ase de nicotinamida	fosforibosiltransferase )	metabolismo de NAD <sup>+</sup> com disfunção cardíaca		
NANS	N-acetilneuraminate synthase	Síntese de ácido siálico	NANS-CDG	NE	111
NAT2	N-acetiltransferase 2	Metabolismo de acetilação (N-acetiltransferase 2)	Variantes metabólicas associadas a toxicidade/efeitos cardíacos	NE	186
NAXD	NAD(P)H X desidratase	Reparação do NAD(P)H (NAD(P)HX desidratase)	Deficiência de NAXD – encefalomiopatia com cardiomiopatia	CM	18
ND	Subunidades ND do complexo I	Cadeia respiratória	LHON / MELAS / síndrome de Leigh	CM	17
ND1	Subunidades ND do complexo I	Cadeia respiratória	LHON / MELAS / síndrome de Leigh	CM	98
NDST	N-deacetylase/N-sulfotransferase	Modificação de heparan sulfato	NDST-defeito	NE	111
NDUFA13	Subunidades do complexo I	Complexo I – cadeia respiratória	Mutações em subunidades NDUF	CD	264
NDUFA5	Subunidades do complexo I	Complexo I – cadeia respiratória	Mutações em subunidades NDUF	CD	154
NDUFA9	Subunidades do complexo I	Complexo I – cadeia respiratória	Mutações em subunidades NDUF	CD	264
NDUFB11	Subunidades do complexo I	Complexo I – cadeia respiratória	Mutações em subunidades NDUF	CD	265
NDUFB7	Subunidades do complexo I	Complexo I – cadeia respiratória	Mutações em subunidades NDUF	CD	266



NDUFV1	Subunidades do complexo I	Complexo I – cadeia respiratória	Mutações em subunidades NDUF	CD	154
NECTIN2	Molécula de adesão celular Nectin 2	Adesão celular e sinalização metabólica	Alterações da adesão celular	NE	158
NEU	Neurominidase	Lisossomal – degradação de glicoconjugados	Sialidose	CD	267
NF1	Neurofibromina	Sinalização RAS	Neurofibromatose tipo 1	NE	153
NFE2L2	Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2	Via antioxidante (KEAP1-NRF2)	Doenças por disfunção antioxidante	NE	103, 232, 234
NGLY1	N-glycanase 1	Deglicosilação no ERAD	NGLY1-congenital disorder (NGLY1-CDDG)	NE*	111
NMRK2	Nicotinamida ribosídeo quinase 2	Metabolismo de NAD <sup>+</sup> (nicotinamida ribosídeo quinase 2)	Deficiência de NMRK2 com disfunção cardíaca	NE	268
NONO	Proteína de ligação ao octámero sem domínio POU	Regulação transcricional e splicing	Alterações do processamento de RNA com repercussão cardíaca	NE	148
NPL	N-acetylneuraminidase	Degradação de ácido siálico	NPL	NE	11
NRF	Fatores respiratórios nucleares	Regulação da biogénese mitocondrial	Doenças mitocondriais por disfunção de NRF1	NE	61, 167, 170, 196, 234, 237, 269
NT5	5'-nucleotidases	Metabolismo de nucleótidos (5'-nucleotidase)	Alterações do metabolismo de nucleótidos	NE	60
NUS	Nogo-binding / NUS1	Síntese dolicol / homeostase lipídica para glycosylation	NUS1	NE	111
ODC1	Ornitina descarboxilase 1	Metabolismo da ornitina/poliaminas	Síndrome de Bachmann-Bupp	NE	88



OGDH	$\alpha$ -ketoglutarato desidrogenase	Ciclo do ácido cítrico ( $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase)	Deficiência de oxoglutarato desidrogenase	CM	125, 126, 155, 270, 271
OGT	O-GlcNAc transferase	O-GlcNAcylation	OGT	NE	111
OSTC	OST complex subunit C	OST complex	OSTC-CDG	NE	111
OXCT1	3-oxoácido CoA-transferase 1	Metabolismo de corpos cetónicos (succinil-CoA transferase)	Deficiência de SCOT	CD	68
PAH	Fenilalanina hidroxilase	Metabolismo da fenilalanina	Fenilcetonúria	NE	153, 272
PAPSS	PAPS synthase	Síntese PAPS (	PAPSS	NE	111
PARS2	Fenilalanil /Prolil/Proil-tRNA sintetase	Síntese proteica mitocondrial	Doença mitocondrial	CD	75
PCC	Propionil-CoA carboxilase	Metabolismo de propionil-CoA / metabolismo dos AA e lípidos	Acidemia propiónica	CD	225, 252, 273
PCK1	Fosfoenolpiruvato carboxiquinase 1	Gliconeogénese (fosfoenolpiruvato carboxiquinase citosólica)	Deficiência/alteração da gliconeogénese	NE	134
PCSK9	Proteína convertase subtilisina /kexina tipo 9	Metabolismo do colesterol (receptor LDL)	Hipercolesterolemia familiar autossómica dominante	CH	153
PDHA	E1 componente (alfa) da piruvato desidrogenase	Complexo PDH – ligação glicólise → ciclo de Krebs/ metabolismo energético	Deficiência do complexo piruvato desidrogenase	CD	113



PDK	Piruvato desidrogenase quinases	Reguladores da atividade do complexo PDH	Disfunção/regulação alterada do PDH	NE	128, 142, 166, 168
PEX1	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX10	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX11B	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX12	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX13	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX14	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX16	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX19	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX2	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX26	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX3	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272



PEX5	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX6	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272
PEX7	Proteínas peroxinai s	Biogénese peroxissomal, $\beta$ -oxidação peroxissomal de AGC	Distúrbios da biogénese peroxissomal	CD	272, 274
PFKM	Fosfofrut oquinase muscular	Glicólise muscular (fosfofrutoquinase M) – metabolismo da glicose	Doença de Tarui (GSD VII)	CD	47
PGAM	Fosfoglic erato mutase	Glicólise (isoforma muscle: fosfoglicerato mutase 2)	Glicogenoses / distúrbios do metabolismo do glicogénio	CD	185, 203
PGAP	Proteínas de remodela ção pós- GPI	Remodelação/matura ção da GPI-âncora	PGAP	NE	111
PGK	Fosfoglic erato quinase	Glicólise	Deficiência de fosfoglicerato quinase 1	CM	164
PGM	Fosfoglic erato mutase / Fosfoglic erato mutase (depende nte) – PGM isoformas	Biossíntese de serina (via 3-fosfoglicerato desidrogenase)	Deficiência de PHGDH / perturbação da via da serina	CD	47, 94, 136, 275, 276
PGM	Fosfogluc omutase 1	Interconversão Glc-1-P, Glc-6-P (pool UDP-glucose)	PGM1-CDG	CM	111
PGS	Proteína PGS (sulfotran sferase glicosami noglicano s)	Biossíntese de proteoglicanos	Síndromes de deficiência de proteoglicanos (ex.: Síndrome de Ehlers-Danlos)	CM	158
PHGDH	3- fosfoglice	Catabolismo do propionato,	Acidémia propiónica	CD	90, 134



	rato desidrogenase	metabolismo de aminoácidos (propionil-CoA carboxilase $\alpha$ )			
PIGA	GlcNAc-phosphatidylinositol transferase subunit A	Síntese da GPI-âncora (início)	PIGA-GPI deficiency	NE	111
PIGB	Subunidade de PIGB	Montagem de GPI-âncora	Deficiência PIGB	NE	111
PIGC	Subunidade de PIGC	Montagem de GPI	Deficiência PIGC	NE	111
PIGF	Subunidade de PIGF	Montagem de GPI	Deficiência PIGF	NE	111
PIGG	Subunidade de PIGG	Montagem de GPI	Deficiência PIGG	NE	111
PIGH	Subunidade de PIGH	Montagem de GPI	Deficiência PIGH	NE	111
PIGK	Subunidade de PIGK	Montagem de GPI	Deficiência PIGK	NE	111
PIGL	Subunidade de PIGL	Montagem de GPI	Deficiência PIGL	NE	111
PIGM	Subunidade de PIGM	Montagem de GPI	Deficiência PIGM	NE	111
PIGN	Subunidade de PIGN	Montagem de GPI	Deficiência PIGN	NE	111
PIGO	Subunidade de PIGO	Montagem de GPI	Deficiência PIGO	NE	111
PIGP	Subunidade de PIGP	Montagem de GPI	Deficiência PIGP	NE	111
PIGQ	Subunidade de PIGQ	Montagem de GPI	Deficiência PIGQ	NE	111
PIGS	Subunidade de PIGS	Montagem de GPI	Deficiência PIGS	NE	111
PIGT	Subunidade de PIGT	Montagem de GPI	Deficiência PIGT	NE	111
PIGU	Subunidade de PIGU	Montagem de GPI	Deficiência PIGU	NE	111
PIGV	Subunidade de PIGV	Montagem de GPI (mannosyltransferase)	Deficiência PIGV	NE	111
PIGW	PIGW	Montagem de GPI (inositol acylation)	Deficiência PIGW	NE	111
PIGY	PIGY	Montagem de GPI	Deficiência PIGY	NE	111
PINK1	Kinase 1 putativa	Mitofagia, qualidade mitocondrial (PTEN-	Deficiência de PINK1	CM	125



	induzida por PTEN	induced putative kinase 1)			
PKD1	Policistina a-1	Sinalização celular / regulação do cálcio	Doença renal poliquística autossómica dominante	CD	153
PKLR	Piruvato quinase L/R	Glicólise	Deficiência de Piruvato quinase	CD	47
PKM2	Isoforma M2 da piruvato quinase	Glicólise	Deficiência de Piruvato quinase	NE	128, 277
PLA2G6	Fosfolipase A2	Metabolismo de fosfolípidos (fosfolipase A2 grupo II)	Neurodegeneração associada a PLA2G6	NE	179, 270
PLIN2	Perilipina -2 (proteína associada às gotículas lipídicas)	Homeostasia dos lípidos/ armazenamento de lípidos intracelulares	Alterações no metabolismo de lípidos intramiocárdicos	NE	278
PLN	Fosfolambano	Armazenamento lipídico (proteína de gotículas lipídicas)	Miocardiopatia dilatada	CM	44, 156, 163
PMM	Phosphomannomutase	Conversão mannose- 6P, mannose-1P	PMM2-CDG (CDG-Ia)	NE	111
PMM2	Fosfomanomutase 2	Biossíntese de glicanos (glicosilação)	Deficiência congénita de glicosilação tipo Ia	CM	136
PNPLA2	Lipase triglicéridica adiposa	Lipólise	Doença de acumulação de lípidos com miopatia	CM	50, 65
PNPT1	Polirribonucleótido nucleotidil transferase 1	Importação/ processamento de RNA mitocondrial/ homeostasia mitocondrial	Mutações em PNPT1 – síndromes mitocondriais com fenótipo multisistémico	CD	125
POFUT	Protein O- fucosyltransferase 1	O-fucosylation de EGF repeats	Deficiência POFUT1	NE	111
POGLUT	Protein O- glucosyltr	O-glucosylation de EGF repeats	Deficiência POGLUT1	NE	111



	ansferase 1				
POLG	DNA polimeras e gama, subunida de catalítica	Replicação/ manutenção do mtDNA	Síndromes por defeito de POLG	CD	261, 279
POMGNT	Protein O- mannose $\beta$ -1,2-N- acetylgluc osaminylt ransferas e	O-manosilation ( $\alpha$ - distroglina)	POMGNT1- dystroglycanopat hy	CD	111
POMK	Protein O- mannose kinase	O-manosylation pathway (modificação de $\alpha$ -distroglina)	Deficiência POMK	CD	111
POMT	Protein O- mannosyl transferas ses	Iniciação O- manosilação de $\alpha$ - distroglina	POMT1/2- dystroglycanopat hy	CD	111
PON1	Paraoxon ase 1	Metabolismo antioxidante de lipoproteínas	Alterações do metabolismo lipídico	NE	220
POR	Citocrom o P450 oxidored uctase	Metabolismo de citocromo P450 (reductase de NADPH- citocromo P450)	Deficiência de citocromo P450 oxidoreductase	NE	171
PPA2	Pirofosfat ase inorgânic a 2 mitocondr ial	Metabolismo energético (pirofosfatase inorgânica mitocondrial)	Cardiopatia	CM	89, 161, 280
PPARGC1 A	Coativado r 1-alfa do receptor ativado por proliferad or de peroxisso ma	Beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos	Disfunção de PGC-1 $\alpha$ associada a falência mitocondrial	CM	125, 128, 167, 180, 269, 237
PPCDC	Fosfopan totenilcist eína	Biossíntese de CoA (fosfopantotenato cisteína decarboxilase)	Deficiência de PPCDC	CD	184



	descarbo xilase				
PPCS	Fosfopan togenato- cisteína ligase	Biossíntese de CoA (fosfopantogenato cisteína sintetase)	Deficiência de PPCS (defeito da biossíntese de CoA)	CD	184, 281, 282
PPP1R3A	Subunida de regulador a 3A da proteína fosfatase 1	Metabolismo do glicogénio (regulador da proteína fosfatase- 1)	Resistência à insulina	CD	171
PRKAG2	Proteína quinase regulador a ativada por AMP, subunida de gama 2	Sinalização energética/ metabolismo da glicose e glicogénio cardíaco	Síndrome PRKAG2 – cardiomiopatia por depósito de glicogénio	CH	105, 148, 231, 283, 284, 285
PRKCSH	Glucosida se II β- subunida de	Processamento de N- glicanos	Deficiência PRKCSH	NE	111
PRKN	Parkin	Mitofagia (ubiquitina ligase E3)	Deficiência de Parkin	CM	125
PSAT	Fosfoferi na aminotran sferase	Biossíntese de serina (fosfoferina aminotransferase)	Deficiência de PSAT1	CD	90, 134
PSPH	Fosfoferi na fosfatase	Biossíntese de serina (fosfoferina fosfatase)	Deficiência de PSPH (doença do metabolismo da serina)	NE	90
PTGDS	Prostagla ndina D sintase	Metabolismo de prostaglandinas (prostaglandina D2 sintase)	Alterações de eicosanóides	NE	82
PTGIS	Prostacicl ina sintase	Metabolismo de prostaglandinas (prostaciclina sintase)	Alterações metabólicas da prostaciclina	NE	189
PYCR2	Pirolina- 5- carboxilat o redutase 2	Biossíntese de prolina (pirrolina-5- carboxilato redutase 2)	Deficiência de PYCR2	CM	134
PYGM	Glicogéni o	Glicogenólise (miosina fosforilase, muscle)	Doença de McArdle	NE	185



	fosforilase, forma muscular	glycogen phosphorylase)	(glicogenose tipo V)		
QRSL1	Glutaminil-tRNA sintetase-like 1	Tradução mitocondrial (glutaminil-tRNA amidotransferase subunidade)	Deficiência de QRSL1	CM	159
RAF1	Proto-oncogene serina/treonina-proteína quinase RAF	Via MAPK/ERK (quinase serina/treonina)	Síndrome de Noonan	CH	148,286
RBCK1	Proteína 1 contendo dedo de zinco do tipo RanBP e do tipo C3HC4	Metabolismo ubiquitina (E3 ligase linear HOIL-1)	Doença de acumulação de glicogénio	CD	78
RFT1	RFT1 (auxiliar "flippase")	Flip do oligosacárido ligado a dolicol para lumen ER	RFT1-CDG	NE	111
RXYLT	Ribitol xylosyltransferase	Ribitol-xylosilação para modificação de $\alpha$ -dístrogliana	Deficiência RXYLT1	CD	111
SARS	Seril-tRNA sintetase	Tradução citosólica (seril-tRNA sintetase)	Alterações do metabolismo proteico	NE	15
SAT1	Espermidina/espermina N1-acetiltransferase 1	Metabolismo de poliaminas (spermidina/spermina N-acetiltransferase)	Alterações de poliaminas	NE	88
SCARB1	Membro 1 da classe B do recetor scavenger	Metabolismo lipídico (receptor HDL SR-BI)	Alterações do metabolismo lipídico - HDL	NE	67
SCD	Estearoil-CoA desaturase	Metabolismo lipídico (estearoil-CoA dessaturase)	Alterações do metabolismo lipídico com lipotoxicidade	CM	63,287



SCN5A	Canal de sódio Nav1.5 (subunidade de $\alpha$ )	Excitabilidade elétrica / condução cardíaca	Síndromes por variantes em SCN5A	CR	38, 89, 188
SCOT	3-oxoácido CoA transferase	Metabolismo de corpos cetónicos (succinil-CoA transferase)	Deficiência de SCOT (OXCT1) – acidose cetótica	CD	166, 231
SDHA	Subunidade A da succinato desidrogenase	Complexo II – cadeia respiratória/ ciclo de Krebs	Defeitos nas subunidades SDH	CD	98, 125, 288, 289, 323
SDHB	Subunidade B da succinato desidrogenase	Complexo II – cadeia respiratória/ ciclo de Krebs	Defeitos nas subunidades SDH	CD	237, 288, 289,
SDHC	Subunidade C da succinato desidrogenase	Complexo II – cadeia respiratória/ ciclo de Krebs	Defeitos nas subunidades SDH	CD	288, 289, 237
SDHD	Subunidade D da succinato desidrogenase	Complexo II da cadeia respiratória mitocondrial	Paraganglioma/h ereditariedade por mutações em SDHD	CD	154
SEC23	COPII component SEC23	Vesicular trafficking ER → Golgi	Deficiência SEC23A/B	NE	111
SEC63	SEC63 protein	Translocação proteica no ER	Deficiência SEC63	NE	111
SELE	E-selectina	Molécula de adesão (E-selectina)	Inflamação endotelial	NE	120
SHMT2	Serina hidroximetiltransferase mitocondrial	Metabolismo de um-carbono (serina hidroximetiltransferase 2, mitocondrial)	Deficiência de SHMT2	CM	290
SIRPA	Proteína alfa reguladora de sinal	Sinalização imune e adesão celular	Alterações de SIRPA	NE	244
SLC10A	Transportadores de ácidos	Transporte de substratos	Deficiência SLC10Ax	NE	111



		biliares / solutos			
SLC22A4	Transportadores SLC22	Transporte de catiões/aniões orgânicos/ homeostasia metabolitos	disfunção do transporte de metabolitos, farmacocinética; associações clínicas heterogéneas	NE	291
SLC22A5	Transportadores SLC22	Transporte de catiões/aniões orgânicos/ homeostasia metabolitos	disfunção do transporte de metabolitos, farmacocinética; associações clínicas heterogéneas	NE	27, 32, 124, 127, 134, 199, 291, 292, 293, 294, 295
SLC25A4	Transportadores mitocondriais	Transporte de nucleotídeos/ metabolitos através da membrana mitocondrial interna	Síndrome da depleção do DNA mitocondrial	CD	83, 113, 117, 279, 296
SLC26A	Anion exchange rs	Transporte iónico	Deficiência SLC26Ax	NE	111
SLC2A1	Transportadores de glicose SLC2A1	Transporte de glicose	Deficiência de GLUT1	NE	67, 94, 142
SLC31A	Transportador de cobre 1	Transporte de cobre	Deficiência de cobre → distúrbios metabólicos	NE	297
SLC35A/ B/C/D	Transportadores de nucleotídeos- açúcar	Transporte de nucleotídeos-açúcar para Golgi	SLC35x-CDG	NE	111
SLC37A	Phosphate e sugar antiporter family	Transporte hexose- phosphates (afeta nucleotide-sugar pools)	Deficiência SLC37Ax	NE	111
SLC39A	Transportadores de zinco da família ZIP	Transporte de manganês	Acumulação de manganês – toxicidade metabólica	NE	232
SLC39A	Zinc transporters	Transporte de zinco (indireto em folding/glicosilação)	Deficiência SLC39Ax	NE	111



SLC40A	Ferroportina	Transporte de ferro (ferroportina)	Hemocromatose tipo 4 (ferroportina)	CM	63,170
SLC52A	Transportadores de riboflavina	Absorção/ transporte de riboflavina → metabolismo da flavina (FAD/FMN)	Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere	NE	190
SLC6A	Transportadores dependentes de Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup>	Transporte de taurina	Deficiência de SLC6A6 (transportador de taurina)	CD	298,299
SLC9A	Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchangers	pH intra-organelar (indireto)	Deficiência SLC9Ax	NE	111
SPTLC	Serina palmitoiltransferase	Biossíntese de esfingolípidos (serina palmitoiltransferase)	Doença de Charcot-Marie-Tooth e alterações lipídicas	NE	300
SRD5A	5 $\alpha$ -redutase	Metabolismo esteroidal	Deficiência SRD5Ax	NE	111
SRD5A3	3-oxo-5- $\alpha$ -esteroide 4-desidrogenase 3	Biossíntese de dolicol (via glicosilação)	Deficiência congénita de glicosilação tipo Iq	CM	136
SSR	Subunidades do receptor de sequência sinal	Translocação de proteínas para o RE	Deficiência SSRx	NE	111
ST3GAL	Sialiltransferases $\alpha$ 2,3	Adição de ácido siálico em glicanos	Deficiência ST3GALx	NE	111
STAT3	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3	Transdução de sinal JAK/STAT	Alterações de STAT3	NE	232,301
STT3	Subunidade de catalítica OST (STT3)	Catalisa transferência do oligosacárido (N-glicosilação)	STT3A/B-CDG	NE	111
STXBP	Syntaxin binding proteins	Trafficking vesicular	Deficiência STXBPx	NE	111



SUCLA2	Subunidade de beta da succinil-CoA sintetase	Ciclo de Krebs / mtDNA (succinil-CoA sintetase $\alpha$ )	Síndrome de depleção do DNA mitocondrial	CM	154
SUCLG1	Subunidade de $\alpha$ da succinil-CoA ligase	Ciclo de Krebs/ metabolismo energético mitocondrial	Deficiência de SUCLG1	CD	155
TAB2	Proteína de ligação 2 da quinase 1 ativada pelo TGF- $\beta$	Via NF- $\kappa$ B, desenvolvimento cardíaco	Mutação em TAB2	CD	126
TANGO2	Transporte e organização de Golgi 2 homólogo	Metabolismo lipídico/trafficking celular	Deficiência de TANGO2	CM	132, 302, 303
TAZ	Tafazzin	Remodelação de cardiolipina/membrana mitocondrial	Síndrome de Barth	CD	43, 54, 62, 70, 108, 124, 148, 150, 159, 304, 305
TFAM	Fator de transcrição mitocondrial A	Manutenção e transcrição do mtDNA	Síndrome da depleção de DNA mitocondrial	CD	125, 269
TFRC	Receptor de transferrina	Transporte de ferro	Alterações de TFRC	CM	63, 170
TGDS	TDP-glucose 4,6-dehidratase	Biossíntese de certos monossacarídeos	Deficiência TGDS	NE	111
TIMMDC	Fator de montagem do complexo TIMMDC	Metabolismo energético	Deficiência do Complexo I mitocondrial	CM	158
TK2	Timbidina quinase 2	Síntese de dNTPs mitocondriais / manutenção mtDNA	síndromes de depleção de mtDNA	CD	248, 279



	mitocondrial				
TKFC	Triocinas e/FMN ciclase	Metabolismo de frutose/glicólise	Deficiência de triocinase e FMN ciclase	NE	57
TMEM	Proteínas transmembranares (várias)	Trafficking/ER/Golgi	TMEMx-CDG	NE	111
TMTC	TMTC proteins (tetratricopeptide repeat)	O-manosilação de cadherinas / ER glycosylation	Deficiência TMTCx	NE	111
TOP1MT	Topoisomerase I mitocondrial	Topoisomerase mitocondrial	Deficiência de TOP1MT	CM	306
TP53	Proteína tumoral p53	Regulação da apoptose, metabolismo celular	Alterações de TP53 associadas a disfunção celular	NE	146
TPI1	Triosefosfato isomerase 1	Glicólise (triose-fosfato isomerase)	Deficiência de TPI1	CD	164,307
TRAPPC	Subunidades do TRAPP complex	Trafficking vesicular Golgi	Deficiência TRAPPCx	NE	111
TREX	TREX components	Exportação RNA/DNA	Deficiência TREX	NE	111
TRIP	TRIP family proteins	Trafficking / chaperone	Deficiência TRIPx	NE	111
TRMU	tRNA 5-metilaminometil-2-tiouridilato metiltransferase	Modificação de tRNA mitocondrial/tradução	Mutações em TRMU – síndromes mitocondriais com manifestações neurometabólicas	CD	135
tRNA <sup>-Ile</sup>	tRNA mitocondrial para isoleucina	Tradução mitocondrial	Mutação em MT-TI	CM	308
TTPA	Proteína transportadora de	Transporte de vitamina E	Ataxia por deficiência de vitamina E	NE	153



	$\alpha$ - tocoferol				
TUSC3	OST accessory / subunida de	OST complex / N- glicosilação	Deficiência TUSC3	NE	111
TWNK	Twinkle	Manutenção/replicação do mtDNA	Síndrome de depleção do DNA mitocondrial associada a TWNK	CM	279
UCP3	Proteína desacopla dora 3	Metabolismo energético mitocondrial	Alterações de UCP3 associadas a disfunção energética cardíaca	NE	168
UGDH	UDP- glucose 6- dehydrog enase	Síntese de UDP- glucurónico	Deficiência UGDH	NE	111
UGP2	UTP- glucose- 1- phosphat e uridylyltra nsferase	Síntese UDP-glucose	Deficiência UGP2	NE	111
UMPS	Uridina monofosf ato sintase	Metabolismo de pirimidinas	Deficiência de UMPS (doença do metabolismo das pirimidinas)	NE	129
UQCRC	Subunida de central do citocromo b-c1 (complex o III)	Complexo III da cadeia respiratória mitocondrial	Deficiência do complexo III da cadeia respiratória	CD	154
UQCRFS1	Proteína Rieske ferro- enxofre (subunida de do complexo III)	Complexo III – cadeia respiratória	Defeitos/variações em UQCRFS1	CD	56

VMA	Subunidade V-ATPase	Acidificação organelos	Deficiência VMAx	NE	111
VPS	Vacuolar protein sorting proteins	Trafficking vesicular / Golgi function	VPSx-CDG (Síndrome de Cohen)	NE	111
VPS13B	VPS13B (COH1)	Trafficking Golgi / função vesicular	Síndrome de Cohen (VPS13B)	NE	111
XYLT	Xylosiltransferases 1/2	Iniciação da síntese de GAGs	Deficiência XYLT	NE	111
YARS1	Tirosil-tRNA sintetase citosólica	Síntese proteica citosólica/aminoacil-tRNA sintetase	Mutações em YARS1 tipicamente associadas a neuropatias	NE	15

Legenda: CH – cardiomiopatia hipertrófica; CD – cardiomiopatia dilatada; CM – cardiomiopatia mista; CR – cardiomiopatia restritiva; NE – não especificada.

Tabela 4 – Genes, via metabólica, doença associada e tipo de cardiomiopatia descritos na literatura até 2020 e não constantes da tabela 3.

Gene	Proteína	Via metabólica	Doença associada	Tipo cardiomiopatia	Referências
AARS	Alanina-tRNA ligase mitocondrial	Síntese de proteínas/ tradução mitocondrial / aa-tRNA ligases	Aminoacil-tRNA sintetase mitocondrial defeito	CM	309, 310
ACAD	Acil-CoA desidrogenase	Beta-oxidação dos ácidos gordos	eficiências das acil-CoA desidrogenases	NE	13, 309, 310
AGA	Ácido aspartilglucosaminidase (aspartilglucosaminase)	Degradação de glicosaminas em lisossomas	Aspartilglucosaminúria	CM	311
ARSB	Arilsulfatase B (N-sulfoglicosaminasulfatase B)	Degradação de dermatan sulfato e condroitina sulfato	Mucopolissacaridos e tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)	CH	311
ATP5E	ATP sintetase	Complexo V (ATP sintetase)	Deficiência do complexo V mitocondrial	CM	309



BCKDHA	Subunidade de E1 alfa da desidrogenase dos $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada	Catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA)	Leucínose (MSUD)	CM	312
BCKDHB	Subunidade de E1 beta da desidrogenase de $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada	Complexo desidrogenase de BCAA (subunidade $\beta$ )	Leucínose (MSUD)	CM	313
BSCL	Seipina	Metabolismo de lípidos (seipina)	Lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip	NE	310
COA	Proteínas da montagem do complexo da cadeia respiratória	Biogénese do Complexo IV (COX)	Defeito na montagem da citocromoc oxidase	CM	314, 309, 310
D2HGDH	D-2-hidroxi-glutarato desidrogenase	Degradação de D-2-hidroxi-glutarato	Acidúria D-2-hidroxi-glutárica	NE	314
DBT	Subunidade de E2 da desidrogenase de $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada	Complexo desidrogenase de BCAA (subunidade E2)	Leucínose (MSUD)	NE	313



DHCR7	7-dehidrocolesterol redutase	Biossíntese de colesterol	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	NE	315
DNAJC5	Proteína DNAJC5	Proteína chaperona (cisteína-string protein $\alpha$ )	Lipofuscinoses neuronais tipo 4	NE	13, 309, 310
DSC2	Desmocolina-2	Proteínas desmossómicas (desmocolina 2)	Cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito	CM	316
DSG2	Desmogleína-2	Proteínas desmossómicas (desmogleína 2)	Cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito	CM	316
DSP	Desmoplauína	Proteínas desmossómicas (desmoplauína)	Síndrome de Carvajal	CD	11, 316
ECHS	Enoil-CoA hidratase de cadeia curta 1	$\beta$ -oxidação (enoil-CoA hidratase)	Deficiência de ECHS1	CM	309, 310
ETFB	Subunidade de beta da proteína transportadora de eletrões	Transferência eletrónica na $\beta$ -oxidação	Deficiência múltipla de desidrogenase de acil-CoA	CD	310, 314, 317, 318
FIS1	Proteína FIS1	Fissão mitocondrial (dinâmica mitocondrial)	Patologia da fissão mitocondrial e disfunção cardíaca	NE	310
FOXRED	Proteína FOXRED 1	Montagem do Complexo I	Deficiência funcional do Complexo I	CM	13, 309, 310
FUCA1	$\alpha$ -L-fucosidase	Degradação de fucolípidos e fucoglicoglicógenos (lisossomal)	Deficiência de $\alpha$ -fucosidase (Fucosidose)	CM	311
GALNS	N-acetilgalactosamina-6-sulfatase	Degradação de queratano sulfato e condroitina sulfato (glicosaminoglicanos)	Mucopolissacaridos e tipo IVA (Síndrome de Morquio A)	CM	311
GARS	Glicil-tRNA sintetase	Aminoacilação de tRNAs	Síndromes mitocondriais relacionadas a GARS	CM	309
GBA	Beta-glucocerebrosidase	Catabolismo de esfingolípidos (glucocerebrosidase)	Doença de Gaucher	CD	311, 319



	ebrosida se				
GBE1	Enzima ramificad ora do glicogéni o	Síntese de glicogénio (enzima ramificante)	Doença de Andersen (GSD IV)	CD	316
GFM1	Fator de elongaçã o mitocond rial GFM1	Modificação de tRNA	Síndromes mitocondriais relacionadas a GFM	CM	309
GLB1	$\beta$ - galactosi dase	Degradação de galactosídeos e glicolípidos lisossomais	Doença de GM1 gangliosidose / deficiência de $\beta$ - galactosidase	CM	311
GNPT	N- acetilgluc osamina -1- fosfotran sferase (GNPTA B/GNPT G)	Marcação de lisossomas (fosforilação de manose-6-fosfato)	Mucopoliose II / III (síndromes de I-cell)	CH	311
GNS	N- acetilgluc osamina sulfatase	Degradação de heparan sulfato (glicosaminoglicanos)	Mucopolissacaridos e tipo IIID (Sanfilippo D)	CM	311
GTPBP3	GTP- binding protein 3	Modificação de tRNA	Síndromes mitocondriais relacionadas a GTPBP	CM	309, 310
GUSB	$\beta$ - glucuroni dase	Degradação de glicosaminoglicanos (ácido hialurónico, heparano sulfato, etc.)	Mucopolissacaridos e tipo VII (Síndrome de Sly)	CM	311
HARS	Histidil- tRNA sintetase	Aminoacilação de tRNAs	Síndromes mitocondriais relacionadas a HARS	CM	309
HGSNAT	N- acetiltran sferase de heparan sulfato (Heparan sulfato acetiltran sferase)	Modificação acetilante no processo de catabolismo do heparan sulfato	Mucopolissacaridos e tipo IIIC (Sanfilippo C)	CM	311
IDUA	IDUA	Catabolismo de glicosaminoglicanos	Mucopolissacaridos e tipo I (Hurler)	CM	311, 319



ISCU	Proteína ISCU	Grupos Fe-S	Miopatia mitocondrial com deficiência de montagem de grupos Fe-S	CM	309
IVD	Isovaleril-CoA desidrogenase	Metabolismo da leucina (isovaleril-CoA DH)	Acidemia isovalérica	NE	313
JPH2	Junctofilina-2	Junctofilina 2	Miocardioptia dilatada associada a junctofilina 2	CD	316
JUP	Plakoglobina	Proteínas desmossómicas (plakoglobina)	Doença de Naxos	CM	316
KARS	Lisil-tRNA sintetase	Aminoacilação de tRNAs	Síndromes mitocondriais relacionadas a KARS	CM	309, 310
LARS	Leucil-tRNA sintetase	Aminoacilação de tRNAs	Síndromes mitocondriais relacionadas a LARS	CM	309
LIAS	Lipoato sintetase	Grupos Fe-S	Deficiência de ácido lipoico	CM	309
LRPPRC	Proteína LRPPRC	Transcrição mitocondrial	Síndrome de Leigh francesa-canadiana	CM	309, 310
MAN2B1	$\alpha$ -Mannosidase lisossomal	Catabolismo de oligossacarídeos (manose) nos lisossomos	Deficiência de mannosidase ( $\alpha$ -mannosidose)	CD	311
MANBA	$\beta$ -Mannosidase	Catabolismo lisossomal de mananos (manose)	Deficiência de $\beta$ -mannosidase	CD	311
MCOLN1	Canal de mucolipina-1 (TRP-ML1)	Fluxo iónico lisossomal / tráfego lisossomal	Mucopolipinose tipo 1 (Doença de Niemann-Pick tipo C-like)	NE	311
MFN	MFN	Dinâmica mitocondrial (fusão)	Neuropatia óptica hereditária com miopatia mitocondrial	NE	310
MGME1	DNA exonuclease mitocondrial MGME1	Manutenção/replicação do mtDNA	Síndrome de depleção do DNA mitocondrial tipo 11	CM	309
MMUT	MMUT	Metabolismo da metilmalonil-CoA	Acidemia metilmalónica	CD	310, 313, 314



MT-RNR	RNAs ribossómicos mitocondriais	Ribossomas mitocondriais	Disfunções mitocondriais associadas a rRNA	CM	309, 310
MT-TF	tRNA mitocondrial para fenilalanina	mt-tRNA	MELAS, MERRF, MIDD	CM	310
MT-TG	tRNA mitocondrial para glicina	mt-tRNA (tradução)	MERRF, MELAS, MIDD	CM	309, 310
MT-TK	tRNA mitocondrial para lisina	mt-tRNA	MELAS, MERRF, MIDD	CM	13, 310
MTFMT	Metionil-tRNA formiltransferase	Início da tradução	Síndrome semelhante à de Leigh associada a MTFMT	CM	309
NAGA	$\alpha$ -N-acetilglicosaminidase	Degradação de glicosaminas lisossomais	Deficiência de $\alpha$ -N-acetilglicosaminidase	NE	311
NAGLU	N-acetil- $\alpha$ -D-glucosaminidase	Degradação de heparan sulfato (glicosaminoglicanos)	Mucopolissacaridos e tipo IIIB (Sanfilippo B)	CM	311
NEXN	Nexilina	Nexilina	Miocardiopatia dilatada associada à nexilina	CD	316
NFU	Proteína NFU1	Grupos Fe-S	Deficiência múltipla de complexos mitocondriais	CM	309, 310
PDSS	Prenil-difenil-difosfato sintase	Biossíntese de CoQ10	Deficiência de coenzima Q10	CH	13, 309, 310
SCO	Proteína s SCO	Biogénese do Complexo IV (COX)	Deficiência de citocromo c oxidase (COX)	CM	13, 309, 310
SGSH	Sulfamidase (N-sulfoglicosamina sulfatase)	Degradação de heparan sulfato (glicosaminoglicanos)	Mucopolissacaridos e tipo IIIA (Síndrome de Sanfilippo tipo A)	CM	311
SLC17A	Transportador	Transporte intracelular lisossomal (ex:	Dependente da isoforma – várias doenças	NE	311



		transporte de derivados ácidos)	lisossomais ou transporte lisossomal		
SLC19A	Transportadores de folato/tiamina	Transporte de tiamina	Síndromes de deficiência de tiamina	CD	14, 310
SMPD1	Esfingomielinase ácida	Degradação de esfingomielina no lisossoma (metabolismo de lipídeos lisossomais)	Doença de Niemann-Pick tipo A/B	CH	311
SURF1	Proteína SURF1	Biogénese do Complexo IV (COX)	Deficiência de citocromo c oxidase (COX) associada a SURF1	CM	13, 14, 310
TMEM	Proteínas transmembranas	Proteínas da membrana nuclear	Miocardioptia arritmogénica do ventrículo direito	CM	13, 316, 309, 310
TRMT	tRNA metiltransferases	Modificação de tRNA	Síndromes mitocondriais associadas a TRMT	CM	309, 310
TSFM	Fator de alongamento mitocondrial Ts	Fator de tradução mitocondrial (elongação)	Síndrome mitocondrial associada a TSFM	NE	13, 309, 310
VCL	Vinculina	Vinculina	Miocardioptia dilatada associada a VCL	CD	316
WARS	Triptofil-tRNA sintetase	Aminoacilação de tRNAs	Síndromes mitocondriais associadas a WARS	CM	309
YARS	Tirosil-tRNA sintetase citosólica	Síntese proteica citosólica/aminoacil-tRNA sintetase	Mutações em YARS tipicamente associadas a neuropatias	CM	309, 310
$\beta$ -galactosidase	Beta-galactosidase	Catabolismo lisossomal de GM1 gangliosídeos	Doença de GM1 (gangliosidose)	CM	315

Legenda: CH – cardiomiopatia hipertrófica; CD – cardiomiopatia dilatada; CM – cardiomiopatia mista; CR – cardiomiopatia restritiva; NE – não especificada.

**P. PORTO**

ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE



**M**

**MESTRADO**

TÉCNICAS LABORATORIAIS EM BIOPATOLOGIA