

Aconselhamento Genético e Heredograma nas Miocardiopatias – o Papel do Geneticista Clínico

Genetic Counseling and Pedigree in Cardiomyopathies – the Role of the Clinical Geneticist

Diane Xavier de Ávila,^{1,2} Frank Nunes,³ Raquel Germer,² Ana Flávia Malheiros Torbey²

Complexo Hospitalar de Niterói,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense,² Niterói, RJ – Brasil

Hospital César Leite,³ Manhuaçu, MG – Brasil

Introdução

Há 20 anos o Projeto Genoma Humano fez história ao anunciar o sequenciamento de 92% do genoma humano através do desenvolvimento de técnicas modernas de sequenciamento genético. Em 2022, foi anunciado o completo sequenciamento do DNA humano. Esse conhecimento permitiu entender melhor como a genética influencia o funcionamento do corpo humano e ao mesmo tempo facilitou a identificação de variantes genéticas que podem causar doenças.

No campo da cardiologia, o estudo genético auxilia na avaliação de aortopatias, hipercolesterolemia familiar, canalopatias e principalmente miocardiopatias.¹

Miocardiopatias genéticas

As principais apresentações fenotípicas de uma miocardiopatia genética são: hipertrófica, dilatada, restritiva, arritmogênica e não compactada.² Em sua maioria são de herança mendeliana, autossômica dominante e de expressividade e penetrância variável, muitas vezes influenciada por fatores ambientais. Entretanto doenças autossômicas recessivas, mitocondriais e ligadas ao X também podem ocorrer.

Na avaliação de um paciente com suspeita de miocardiopatia genética, o primeiro passo é a exclusão de outras etiologias como por exemplo: isquêmica, hipertensiva, valvular, de malformação congênita, infecciosa ou relacionada a drogas como antraciclina.³ Fatores como idade precoce de apresentação, miocardiopatia grave sem explicação etiológica aparente, baixa voltagem ao eletrocardiograma, história familiar positiva para miocardiopatia, manifestações extracardíacas como doença neuromuscular esquelética e disautonomia são sinais de alerta para possível miocardiopatia genética.³⁻⁶

Palavras-chave

Teste Genético; Genética; Aconselhamento Genético; Miocardiopatias.

Correspondência: Diane Xavier de Ávila •

Complexo Hospitalar de Niterói - Rua La Salle, 12. CEP 24020-096, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: dianeavilamed@gmail.com, dianeavilamed@cardiol.br

Artigo recebido em 09/04/2023, revisado em 14/04/2023, aceito em 14/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230023>

Atualmente, devido à facilidade de acesso a painéis de sequenciamento de nova geração (NGS) para o diagnóstico das miocardiopatias, somado às suas vantagens, torna-se atrativo para o cardiologista a solicitação desses exames e é fundamental a interação com o geneticista para tais interpretações, além das demais especialidades no seguimento sistêmico do paciente com doença genética, proporcionando o direcionamento ao tratamento adequado, mais fontes de pesquisa clínica e terapias gênicas (Figura 1). Entretanto, ao serem solicitados, é essencial que sejam explicados os possíveis resultados, além das consequências para a família, o que é realizado durante o aconselhamento genético, com profissional capacitado para tal. Além disso, dependendo da apresentação clínica do paciente, como presença de dismorfismos e alterações sistêmicas, outros testes podem ser necessários, como o cariótipo e o exoma.⁷ As vantagens e limitações se encontram na Figura 2. A interpretação do resultado do teste genético pode ter a necessidade de ser revisada pelo geneticista, mediante relativa taxa baixa de positividade - 30% a 50% nos casos de miocardiopatia hipertrófica, 20% a 30% em miocardiopatia dilatada e 50% em miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito e ainda alta taxa de variante de significado indeterminado (VUS), o que pode influenciar no diagnóstico adequado.³⁻⁵

Aconselhamento genético

É o processo necessário para auxiliar as pessoas no entendimento e adaptação às implicações médicas, psicológicas e contribuições familiares genéticas para determinadas doenças. É fundamental a integração da história médica pessoal e dos familiares para avaliar a chance de ocorrência ou recorrência de uma doença, padrões de herança, gerenciamento dos testes genéticos, prevenção de patologias e a promoção de escolhas e adaptação ao risco ou condição.

O treinamento de profissionais para o aconselhamento genético é necessário para o suporte adequado ao indivíduo e sua família. Todos os pacientes com miocardiopatia hereditária devem ser consultados por um médico geneticista para esta orientação. Nem todas variantes genéticas detectadas são clinicamente significativas e deve haver cautela na sua interpretação.

Os aspectos que envolvem o aconselhamento genético são:

1. Coleta da história médica pessoal e familiar para construção do heredograma.

2. Antes do teste genético, é fundamental a escolha adequada do tipo de exame e explanação dos familiares que vão estar envolvidos e possíveis resultados, incluindo os

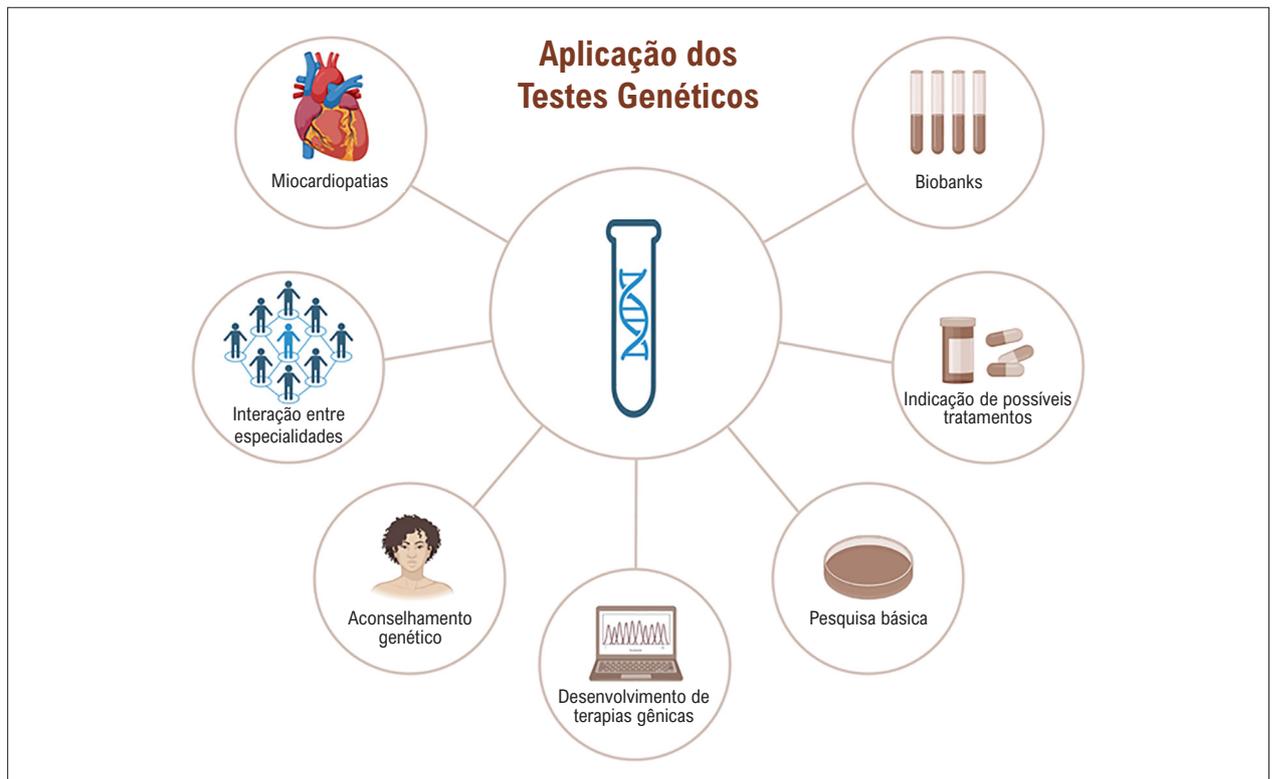


Figura 1 – Aplicações dos testes genéticos.

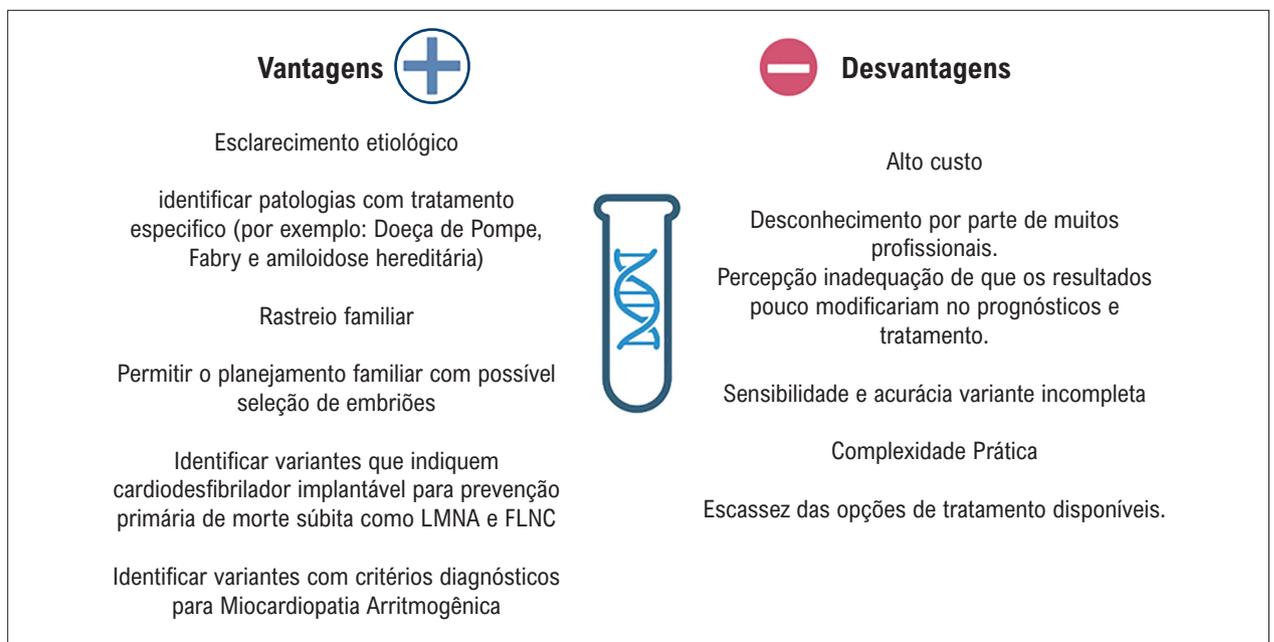


Figura 2 – Vantagens e limitações do teste genético.

positivos, negativos e incertos (VUS) para orientação sobre a limitação diagnóstica.

3. Após o teste genético, a orientação sobre os resultados dos exames, estimativa dos riscos, comunicação e suporte ao paciente e sua família envolvida.

É importante ressaltar os princípios básicos de um aconselhamento genético cuja prioridade é o paciente manter a sua autonomia nas decisões, apesar do nome proveniente do inglês “genetic counseling”. A consulta sempre deverá ser não diretiva, ou seja, sem protocolos padrões.⁸ Além

Ponto de Vista

disso, é indispensável o direito à privacidade do paciente, mesmo entre seus familiares, dos resultados obtidos com os testes moleculares, que muitas vezes pode criar conflitos.

A importância do heredograma

O paciente deve ser submetido a uma história familiar detalhada de pelo menos três gerações, com a construção do heredograma toda vez que for identificada uma miocardiopatia em qualquer dos fenótipos (nível de evidência A).⁹ Este é realizado durante a consulta com o geneticista clínico, porém o cardiologista deve se familiarizar com sua elaboração.

O heredograma permite observar o padrão de herança, se autossômico dominante, recessivo ou ligado ao X e, desta forma, identificar quais os indivíduos estão em risco de desenvolver a doença e deverão ser submetidos à investigação clínica na busca do fenótipo, além do rastreio genético familiar. Esta conduta é importante, pois mesmo indivíduos assintomáticos podem desenvolver miocardiopatia e, em alguns casos, o primeiro sintoma pode ser arritmias ventriculares com risco de morte súbita.^{7,10}

O heredograma na Figura 3 exemplifica uma família onde há possivelmente doença autossômica dominante com elevado risco de morte súbita, sendo mandatória a investigação genética. Esta se inicia pelo paciente com sintomas e após o resultado positivo avalia-se a indicação da investigação dos parentes de primeiro grau, no caso abaixo, seu irmão.

Conclusão

Com os recentes avanços na cardiogenética, geneticistas clínicos participam da abordagem dos pacientes com

miocardiopatias, interagindo diretamente com os cardiologistas. É fundamental que o cardiologista se habitue à confecção do heredograma, sendo indispensável a realização do aconselhamento genético antes da solicitação de exames pelo médico geneticista. O aconselhamento genético e o heredograma adequadamente realizados podem determinar tratamento precoce e consequentemente melhores desfechos para cada família.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ávila DX, Nunes F, Germer R, Torbey AFM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

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

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

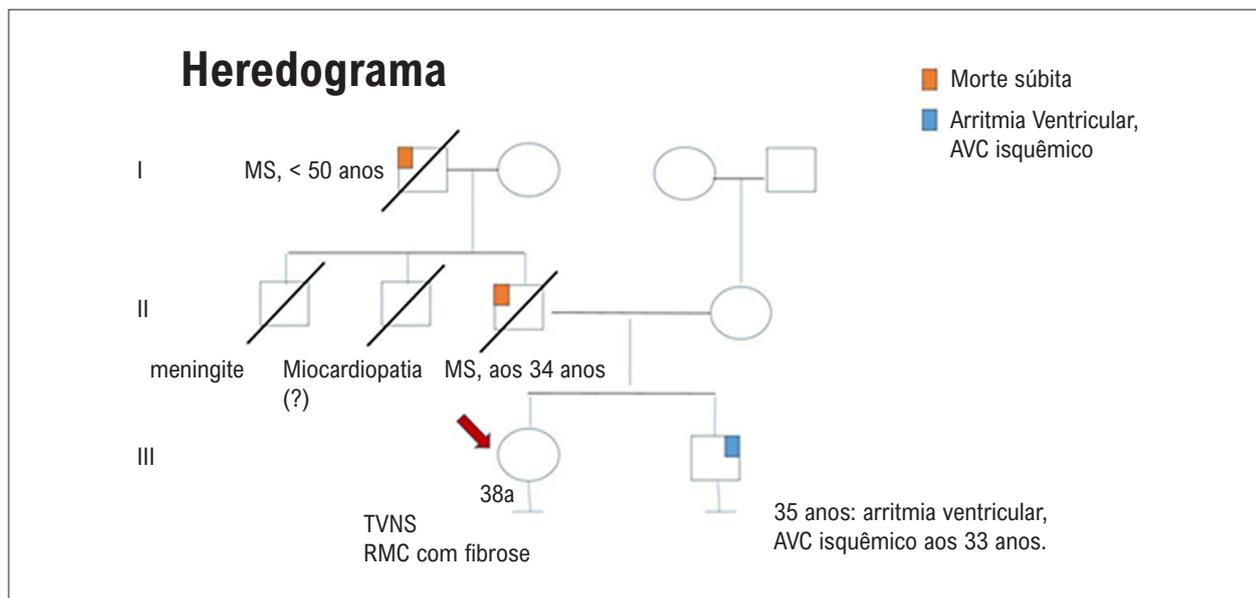


Figura 3 – Heredograma de paciente X de 38 anos (seta) que realizou o painel para miocardiopatias em geral e foi detectada uma variante em heterozigose no gene da Filamina C (FLNC). Ela apresentava queixas de palpitação com taquicardia ventricular não sustentada documentada ao Holter de 24 horas e ressonância magnética do coração em repouso com extensos focos de realce tardio de distribuição mesocárdica e subepicárdica difusa, compatíveis com fibrose de padrão não isquêmico. Como histórico familiar importante, o seu pai teve morte súbita aos 34 anos e o seu avô antes dos 50 anos. Além disso, seu irmão apresentava queixas semelhantes. AVC: acidente vascular cerebral; MS: morte súbita; RMC: ressonância magnética cardíaca; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada.

Referências

1. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022;24(8):1307-67. doi: 10.1093/europace/euac030.
2. Semsarian C, Ingles J, Ross SB, Dunwoodie SL, Bagnall RD, Kovacic JC. Precision Medicine in Cardiovascular Disease: Genetics and Impact on Phenotypes: JACC Focus Seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(20):2517-30. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.071.
3. Kontorovich AR. Approaches to Genetic Screening in Cardiomyopathies: Practical Guidance for Clinicians. *JACC Heart Fail*. 2023;11(2):133-42. doi: 10.1016/j.jchf.2022.11.025.
4. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, Verdonschot JAJ, Dal Ferro M, Espinosa MA, et al. Clinical Risk Score to Predict Pathogenic Genotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(12):1115-26. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.040.
5. Lee S, Choi M. Ultra-Rare Disease and Genomics-Driven Precision Medicine. *Genomics Inform*. 2016;14(2):42-5. doi: 10.5808/GI.2016.14.2.42.
6. Ingles J, Macciocca I, Morales A, Thomson K. Genetic Testing in Inherited Heart Diseases. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):505-11. doi: 10.1016/j.hlc.2019.10.014.
7. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281-302. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
8. Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, et al. Genetic Testing for Heritable Cardiovascular Diseases in Pediatric Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(5):e000086. doi: 10.1161/HCG.0000000000000086.
9. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*. 2006;15(2):77-83. doi: 10.1007/s10897-005-9014-3.
10. Shah LL, Daack-Hirsch S. Family Communication About Genetic Risk of Hereditary Cardiomyopathies and Arrhythmias: An Integrative Review. *J Genet Couns*. 2018;27(5):1022-39. doi: 10.1007/s10897-018-0225-9.

