

Genética nas Miocardiopatias – Testes Genéticos Decodificados para o Cardiologista Clínico

Genetics in Cardiomyopathies – Genetic Tests Decoded for the Clinical Cardiologist

Arsonval Lamounier Júnior,^{1,2} Diane Xavier de Ávila,^{3,4} Roberto Barriaes-Villa²

Faculdade de Medicina, Universidade Vale do Rio Doce (Univale),¹ Governador Valadares, MG – Brasil

Complexo Hospitalar Universitario A Coruña, Grupo de Investigación em Cardiopatias Familiares e Genética Cardiovascular, Instituto de Investigación Biomédica da Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña, CIBERCB-ISCIII² A Coruña – Espanha

Complexo Hospitalar de Niterói,³ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense,⁴ Niterói, RJ – Brasil

Resumo

A era da medicina personalizada enfatiza o cuidado guiado pelos diversos fenótipos de miocardiopatia (MCP) já descritos, a sua interpretação a partir do genótipo e o aconselhamento genético. A identificação de subtipos de MCP de alto risco e o diagnóstico de etiologias raras com a possibilidade de terapias específicas não podem ser negligenciadas. O sequenciamento genético desses pacientes, ao lado do avanço nas técnicas de imagem cardíaca, tem apontado uma nova perspectiva para esses conceitos, e consequentemente possíveis novas classificações das MCPs e novas condutas clínicas. É fundamental a interação entre equipes multidisciplinares e especialistas em cardiologia genética para melhor manejo das variantes, principalmente as de significado incerto que podem ter relevância na expressão da MCP. Este artigo orienta os cardiologistas na solicitação do exame genético, discute suas indicações e a patogenicidade das variantes e enfatiza o rastreamento familiar, desafios que podem ser superados na prática cotidiana.

Introdução

A ampliação do acesso ao sequenciamento de nova geração (NGS, sigla em inglês para *next generation sequencing*) tem implicado na adoção de novas condutas na prática cotidiana do cardiologista clínico. O teste genético no *screening* familiar, a identificação de subtipos de miocardiopatia (MCP) dilatada de alto risco arritmogênico, e o diagnóstico de etiologias raras com a possibilidade de terapias específicas como na amiloidose cardíaca, são algumas das aplicações da genética no manejo das MCP que atualmente não podem ser negligenciadas. Se por um lado, se consolidam as recomendações para a investigação molecular

em pacientes cardiopatas, por outro a complexidade da genética tem gerado dúvidas sobre o seu uso.

O objetivo deste estudo de revisão é orientar os cardiologistas na aplicabilidade da genética nas MCPs, incluindo conceitos fundamentais para sua solicitação, indicações, rastreio familiar, interpretação dos resultados e consequente tomada de decisão clínica.

MCPs genéticas

As MCP genéticas são um grupo heterogêneo de doenças que afetam o músculo cardíaco, causadas principalmente por alterações nos genes que codificam proteínas sarcoméricas, desmossomais, proteínas do citoesqueleto, entre outras.^{1,2} Na Tabela 1 são apresentadas as diferentes formas de MCP genéticas e suas respectivas prevalências. Os critérios

Tabela 1 – Prevalência, genes e rendimento do teste genético nas MCP

Patologia	Prevalência	Genes Prioritários relacionados à doença**	% de casos positivos****
MCH	1/500	MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNC1, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1, FHOD3, CSRP3, JPH2, PLN, TTR, PRKAG2, LAMP2, GLA.	60%
MCD	1/250 a 1/2500	TTN, LMNA, BAG3, DES, DMD, TAZ, RBM20, SCN5A, FLNC. Incluir os genes relacionados a MCH e MCA	40%
MCA	1/2.000 a 1/5.000	DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, PLN, RYR2, TMEM43. Incluir os genes relacionados a MCD	50%
MCNC	Desconhecido	Avaliar os genes relacionados à MCH e MCD	Desconhecido
MCR	Desconhecido	Avaliar os genes relacionados à MCH	60%

MCH: miocardiopatia hipertrófica; MCD: miocardiopatia dilatada; MCA: miocardiopatia arritmogênica; MCNC: miocardiopatia não compactada; MCR: miocardiopatia restritiva. ** Genes prioritários relacionados a cada miocardiopatia. Adaptação feita com base em diferentes diretrizes.^{19,36} **** Rendimento máximo do teste genético considerando-se seu emprego em coortes compostas apenas por casos índice (probandos).^{36,37}

Palavras-chave

Miocardiopatias; Genética; NGS; Rastreio Familiar.

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 23/04/2023, revisado em 08/05/2023, aceito em 08/05/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230036>

diagnósticos das distintas formas de MCP estão bem estabelecidos na literatura,³⁻⁷ não obstante, o sequenciamento genético desses pacientes e o avanço nas técnicas de imagem cardíaca têm apontado uma nova perspectiva para esses conceitos. Desde a classificação MOGES em 2014 (Figura 1), as manifestações extra-cardíacas, o padrão de herança familiar e etiologia genética vem sendo ressaltados na definição das MCP.⁸ Recentes estudos clínicos descrevendo coortes portadoras de variantes específicas têm lançado luz sobre subtipos de MCP, o que provavelmente permitirão novas classificações e condutas clínicas.⁹ Terapias específicas, como o tafamidis na amiloidose cardíaca ou a terapia com

edição genômica CRISPR/Cas9 na distrofia muscular de Duchenne, são alguns desses exemplos, assim como na MCP arritmogênica, uma doença classicamente descrita como uma displasia do ventrículo direito, mas que a genética mostra etiologias comuns com MCP dilatada, particularmente a MCP arritmogênica do ventrículo direito.^{9,10}

A expressão das MCPs genéticas é variável entre os indivíduos, inclusive entre parentes afetados pela mesma variante genética, e constitui um desafio na estratificação de risco dos pacientes. A penetrância é um conceito relacionado à ausência ou presença de qualquer manifestação clínica sabidamente determinada por um gene e é dada por uma

NOTAÇÃO	M FENÓTIPO MORFOFUNCIONAL	O ENVOLVIMENTO DE ÓRGÃO/SISTEMA	G PADRÃO DE HERANÇA GENÉTICA	E ETIOLOGIA	S ESTÁGIO
CARACTERÍSTICAS	Diagnóstico da miocardiopatia (MC) do probando (MCD, MCH, MCR, CVDA/D, MNCVE)	Avaliação e história clínica Envolvimento do órgão: órgãos / tecidos extra-cardíacos Avaliação multidisciplinar de acordo com necessidades clínicas ou hipótese diagnóstica	Aconselhamento com árvore genealógica Familiar Herança AD, AR XL (R ou D) ou matrilinear Não familiar; fenotipicamente esporádico Famílias informativas e não informativa Consultor não informado sobre a história familiar Rastreamento clínico da família Parente afetado assintomático, sem conhecimento da doença Parentes com anormalidades no ECG e/ou ECO Parentes sadios com ECG e ECO normais	Teste genético no probando Positivo Teste genético em cascata nos familiares Negativo Novos testes novos genes Monitoramento regular dos parentes	Status funcional ACC/AHA, NHYA
SUBSCRITOS	D Dilatada H Hipertrofica R Restritiva R FEM Fibrose endomiocárdica VE: Ventrículo Esquerdo VD: Ventrículo Direito VED: biventricular A CVDA M = maior m = menor c = categoria VE: Ventrículo Esquerdo VD: Ventrículo Direito VED: biventricular NC MNCVE P Precoce, com o tipo entre parênteses NE Fenótipo não específico ND Informação não disponível O não afetado	C Coração VE: Ventrículo Esquerdo VD: Ventrículo Direito VED: biventricular M Muscular (esquelético) N Nervoso C Cutâneo O Olhos, ocular A Auditivo R Renal G Gastrointestinal H Hepático P Pulmonar E Esquelético O Ausência de envolvimento de órgão/sistema*, por exemplo, em parentes saudáveis, portadores da mutação; a mutação é especificada em E e a herança em G	N História familiar negativa D História familiar desconhecida AD Autossômico dominante AR Autossômico recessivo XLD Dominante associado ao X XLR Recessivo associado ao X M Matrilinear O História familiar não investigada Inder Herança indeterminada E Fenotipicamente esporádico (aparente ou real)	G Causa genética PO Portador Obrigatório DN De novo Neg Teste genético negativo para a mutação familiar conhecida N Defeito genético não identificado O Nenhum teste genético, qualquer motivo* G-A-TTR Amiloidose genética G-HFE Hemocromatose Etiologias não genéticas: M Miocardite V Infecção viral (adicionar o vírus identificado no coração afetado) AI Autoimune / imunomediado; suspeito (AI-S), comprovado (AI-P) A Amiloidose (adicionar o tipo: A-K, A-L, A-SAA) I Infeccioso, não viral (adicionar o agente infeccioso) T Toxicidade (adicionar a causa/droga) EO Doença cardíaca hipereosinofílica O Outro	Estágio ACC-AHA representado pelas letras A, B, C, D NA Não aplicável NU Não usado <i>Seguido pela classe NYHA representada pelos números romanos I, II, III, IV</i>

Figura 1 – Classificação MOGES para miocardiopatias. Arbustini et al., 2014⁸. MCD: miocardiopatia dilatada; MCH: miocardiopatia hipertrofica; MCR: miocardiopatia restritiva; CVDA: cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica miocardiopatia não compactada; MNCVE: miocárdio não compactado de ventrículo esquerdo; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma.

Artigo de Revisão

porcentagem em função da idade. Nas MCPs, a penetrância da maioria dos genes é incompleta (ou seja, menos de 100% dos portadores manifestarão a doença), e costuma aumentar conforme a idade.^{11,12} No entanto, a depender do genótipo, algumas etiologias podem apresentar penetrância completa em idades jovens.¹³⁻¹⁶ As estimativas de prevalência atuais para MCP hipertrófica e MCP dilatada apresentadas na Tabela 1 são baseadas em coortes com claro diagnóstico da doença e provavelmente subestimam a verdadeira prevalência da doença. Esse dado é importante no manejo familiar, pois muitos indivíduos que carregam variantes genéticas causais e estão em risco de complicações cardiovasculares têm manifestações leves que não definem o diagnóstico e/ou são de início tardio.¹⁷

Solicitando um painel genético

A investigação genética na cardiologia inicia-se em uma família com a solicitação de um painel genético (painel NGS), preferencialmente para um paciente com diagnóstico claramente estabelecido de MCP, quem chamamos de caso-índice (ou probando).^{18,19} O painel NGS deverá incluir todos os genes prioritários, associados com a MCP observada no caso-índice, recomendados pelas diretrizes (Tabela 1).

Os genes prioritários são aqueles nos quais foram identificadas múltiplas variantes genéticas, cossegregando com a doença em diferentes famílias, com estudos funcionais (*in vitro* ou modelos animais) corroborando sua relação causal com a doença.²⁰⁻²² Nesses genes é onde se identifica a vasta maioria das variantes genéticas classificadas como patogênicas ou provavelmente patogênicas, as quais permitem firmar um diagnóstico e logo estabelecer uma tomada de decisão clínica. Outros genes que podem ser incluídos nos painéis são nomeados genes secundários ou candidatos e, muitas vezes, são causas ultrarraras ou sua associação com a doença não está bem estabelecida.^{23,24} Desta forma, o nível de evidência sobre seu potencial patogênico é menor, resultando na identificação mais frequente de variantes genéticas classificadas como de significado incerto, o que não permite firmar o diagnóstico molecular da doença.^{24,25} Vale ainda ressaltar, que a maioria das variantes genéticas descritas é do tipo *missense* ou radicais, enquanto as deleções ou duplicações maiores correspondem a um baixo número dos casos (1-3%).^{24,26} Inicialmente, a análise de deleções ou duplicações maiores era feita por um exaustivo emprego do método de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). Porém, atualmente, esse tipo de variantes genéticas é examinado nos painéis NGS pela análise da variação do número de cópias.²⁶

Nos casos em que não é possível solicitar um painel genético para um paciente com possível diagnóstico de MCP e forte suspeita diante os achados clínicos e história familiar, o cardiologista pode optar pela avaliação clínica dos parentes de primeiro grau e, se um familiar com diagnóstico bem estabelecido é identificado, pode-se solicitar o painel genético.¹⁸ Centros especializados têm optado por estratégias bem sucedidas de comunicação de risco por meio de cartas, aplicativos eletrônicos ou ligações como forma de sensibilizar familiares para a importância da avaliação cardiológica e rastreamento genético.²⁷⁻³⁰ É recomendado que a comunicação de risco seja empregada preferencialmente em um contexto de aconselhamento genético.^{18,31-33}

Até o momento, a disponibilidade dos painéis genéticos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil tem se limitado a projetos de pesquisa específicos em hospitais públicos universitários. Na saúde suplementar não existe obrigatoriedade da cobertura pelas operadoras de saúde,³⁴ uma realidade que acreditamos que deva mudar nos próximos anos devido à existência de evidência científica suficiente e pelo impacto clínico, familiar e social relacionado à morte súbita e a insuficiência cardíaca.

Indicações do estudo genético

Embora haja particularidades na indicação do teste genético entre os diferentes tipos de MCPs, uma tendência pode ser observada.¹⁹ Por se tratarem de doenças genéticas, o caráter familiar ou hereditário é central, e o exame genético é sempre recomendado em todas as formas de MCP, principalmente quando houver o benefício do *screening* familiar.^{19,35,36} O rendimento do estudo genético (porcentagem de casos onde uma variante causal é identificada) é variável entre as formas de MCP (Tabela 1).^{37,38} Ele pode ser mais alto nos indivíduos mais jovens (idade inferior a 45 anos), fenótipo mais pronunciado e história familiar positiva para CMP ou morte súbita cardíaca.³⁹

No Brasil, temos observado que existe uma tendência do cardiologista em solicitar o teste genético principalmente nos casos *borderline* com o objetivo de finalmente se obter o diagnóstico ou uma estratificação de risco mais assertiva. Nestas situações de incerteza, embora haja a indicação do exame molecular, a força da recomendação para a sua realização é menor.³⁵ Uma vez que os casos são *borderline*, naturalmente temos um maior número de resultados negativos, sem que nenhuma variante genética causal seja identificada. Por outro lado, na MCP arritmogênica do ventrículo direito, o uso da genética tem um importante peso como critério diagnóstico, uma vez que nem sempre os achados clínicos permitem definir claramente o diagnóstico da doença.¹⁰

Na MCP hipertrófica, a genética como um marcador prognóstico não tem indicação consolidada, salvo nos casos de se identificar raros genótipos associados a alto risco.^{35,40,41} Devido a isso, talvez a diretriz europeia de MCP hipertrófica sugira que os testes genéticos sejam realizados em laboratórios com expertise na interpretação das variantes genéticas.³⁵ Por outro lado, a estratificação de risco na MCP dilatada tornou-se uma indicação bem estabelecida para o estudo genético. Nas formas dilatadas, o intuito do exame genético é a identificação das etiologias com alto potencial arritmogênico, onde se identificariam variantes nos genes da lamina, filamina C ou desmoplaquinas, entre outras.¹⁰ Pacientes afetados por variantes nestes genes teriam a recomendação para um implante precoce de um cardiodesfibrilador quando presentes determinados marcadores clínicos.^{10,36}

Especial atenção deve ser dada a pacientes portadores de variantes genéticas que apontam para a possibilidade de apresentações sindrômicas. O teste genético pode ser empregado nas situações onde se observam manifestações clínicas extra-cardíacas ou mesmo cardíacas, as chamadas *red flags* (Figura 2), que sugerem se tratar de uma MCP sindrômica.^{35,42} Na MCP hipertrófica, onde as apresentações

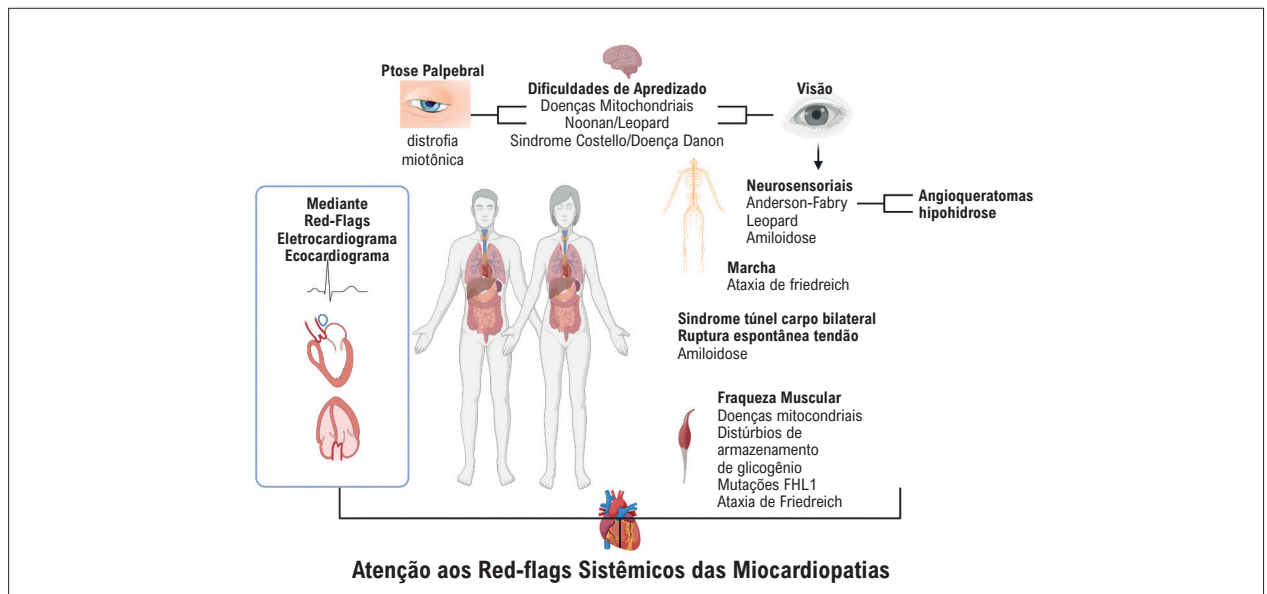


Figura 2 – Red-flags sistêmicas das miocardiopatias.

sindrômicas são também conhecidas por fenocópias, o diagnóstico molecular pode revelar a necessidade de um manejo multidisciplinar devido ao possível acometimento de outros órgãos. Genes associados a mitocondriopatias, síndromes malformativas (como as RASopatias) e doenças de depósito entre outros erros inatos do metabolismo têm sido descritos com fenótipos que incluem formas hipertróficas de MCP.³⁵ Na MCP dilatada, ocorre o mesmo com uma grande diversidade de apresentações sindrômicas, com destaque para as doenças neuromusculares.⁴² O cardiologista deve ter em mente que nem sempre um fenótipo sindrômico salta aos olhos e muitos desses pacientes atingem a idade adulta sem um diagnóstico adequado. Ainda, em alguns casos, a manifestação cardíaca pode ser a apresentação inicial da doença, sendo fundamental instituir o *follow-up* multidisciplinar.

Por fim, teste genético é indicado a pacientes que sofreram morte súbita cardíaca (identificada na autópsia ou nos ressuscitados).³⁶ A detecção de uma etiologia genética permite identificar a causa, proceder com o *screening* familiar e a identificação ou exclusão de familiares em risco de desenvolver a doença.^{19,35,36} No Brasil podem ser considerados exceções os casos de morte súbita em que se realiza uma autópsia e parece ser ainda mais distante o estudo molecular *post-mortem*. Desta forma, em caso de óbito por provável evento cardiovascular, o médico pode realizar a avaliação clínica familiar e iniciar o estudo genético preferencialmente solicitando um painel NGS para o parente afetado. No caso de nenhum familiar ser afetado, a indicação do teste genético seria controversa e poderia ser discutida por um grupo de especialistas.

Patogenicidade das variantes e *screening* familiar

As variantes genéticas (termo melhor empregado do que “mutação”) podem ser classificadas como patogênicas, provavelmente patogênicas, de significado incerto (na sigla

em inglês VUS, *variant of uncertain significance*) e benignas. Essa classificação é baseada em inúmeros critérios definidos em consensos internacionais,⁴² embora em diversos genes nas MCP existam nuances para a classificação das variantes.⁴³⁻⁴⁸ Basicamente, a classificação das variantes genéticas é determinada pelo nível de evidência que existe a seu respeito, considerando as descrições em famílias afetadas (relação causal) versus sua prevalência em indivíduos saudáveis na população em geral (variante benigna). Aspectos moleculares e estudos funcionais também podem sugerir um efeito deletério ou não de uma variante específica, corroborando seu perfil patogênico.⁴²

Quando uma variante patogênica ou provavelmente patogênica é identificada no caso índice de uma família, o diagnóstico molecular e o *screening* familiar devem ser empregados.^{18,19} Enquanto o estudo genético no caso índice é realizado por meio de painéis NGS que avaliam simultaneamente uma série de genes associados a determinado tipo de MCP, no rastreamento familiar, os parentes são genotipados apenas para a variante familiar identificada pelo método de Sanger.¹⁹ Em caso de ser identificado um familiar portador da respectiva variante, este deve ser periodicamente avaliado e ter o seu risco estratificado. Os parentes identificados como não portadores têm a recomendação de alta do *follow-up* regular.^{19,35} Todos os parentes de primeiro grau de um portador devem ser avaliados, realizando-se o que se denomina *screening* familiar em cascata. Lembramos que, no nosso cotidiano, não é incomum o cardiologista não valorizar o aspecto hereditário das MCP genéticas, não realizando sequer a avaliação clínica dos familiares quando não é possível o estudo genético da família.

O clínico deve estar atento ao colher a história familiar que muitas vezes pode ser inespecífica. Relatos como “morreu infartado”, parentes com marca-passo ou “que sofriam de arritmias” devem ser valorizados, assim como os

Artigo de Revisão

casos de transplantes ou relatos de sinais de insuficiência cardíaca (IC).¹⁸ Embora a doença cardíaca isquêmica seja reconhecidamente a principal causa de morte súbita e IC, deve-se ter em mente que gerações passadas possivelmente não receberam uma avaliação cardíaca tão detalhada como hoje, e muitos dos diagnósticos se perdem em relatos familiares imprecisos. Na história familiar devem ainda ser valorizadas outras informações clínicas devido à possibilidade de MCP com formas sindrômicas, como no caso de sinais neurológicos ou insuficiência renal.¹⁸ A expressividade variável das MCP sindrômicas pode determinar uma apresentação predominantemente não cardíaca em um familiar que também estaria em risco cardiovascular aumentado. A construção de um heredograma de no mínimo três gerações permite visualizar melhor os familiares em risco e instituir um melhor manejo ao longo do tempo. De fato, a construção da árvore genealógica é uma recomendação presente nas diretrizes e pode aumentar os casos de diagnóstico de MCP.^{18,49}

As etiologias genéticas das MCP são quase sempre autossômicas dominantes, mas etiologias autossômicas recessivas, ligadas ao X ou mesmo apresentações *de novo* (variantes não herdadas) podem ser identificadas.¹⁸ Essa informação permite nortear o *screening* familiar, selecionando parentes que deveriam ou não ser genotipados ou avaliados clinicamente, o que otimizaria o manejo clínico e os gastos financeiros com estudos genéticos nos membros da família.

As VUS têm gerado dúvidas a respeito da sua aplicação na prática clínica.⁵⁰⁻⁵² Essas variantes são assim classificadas quando o nível de evidência sobre elas é insuficiente para afirmar ou excluir uma relação causal.⁴² Neste caso, o *screening* familiar com finalidades preditivas não pode ser empregado, tampouco ser firmado um diagnóstico molecular.^{19,50} Quando uma VUS é identificada em um gene prioritário, pode ser realizado o estudo de cossegregação familiar da variante em caso de existir uma família informativa (múltiplos indivíduos com o diagnóstico da doença).³⁵ Caso a variante seja identificada em todos os familiares afetados, ela pode ser considerada a provável causa da doença na família, ao contrário, caso a variante não seja identificada em um parente com o diagnóstico da doença, ela possivelmente não é a causa da doença familiar.³⁵ Equipes multidisciplinares especializadas em cardiologia genética têm mostrado melhor comunicação e manejo das VUSs do que cardiologistas isolados,⁵² sendo que o significado clínico dessas variantes pode ter relevância na expressão da MCP.⁵³ A classificação de variantes genéticas pode sofrer alterações ao longo do tempo à medida que novos pacientes são sequenciados e cresce o conhecimento a seu respeito. Assim, pacientes com VUS podem ser reavaliados periodicamente com o intuito de atualizar a classificação de suas variantes.^{51,54} Deve-se ainda ressaltar que a presença de uma VUS em um gene associado a uma apresentação sindrômica pode direcionar a propedêutica para uma avaliação extra-cardíaca buscando uma correlação genótipo-fenótipo que pode esclarecer o papel causal daquela variante encontrada, como é relatado por exemplo na doença de Fabry.⁵⁵

É recomendado que, no manejo familiar das MCP, apenas crianças com mais de 10 anos de idade sejam genotipadas.¹⁹ A exceção poderia ocorrer naquelas famílias onde existam relatos de pacientes afetados em idades pediátricas. Em alguns casos, a possibilidade de tratamento precoce, como na terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, o benefício de se identificar um portador em idades jovens supera as eventuais precauções éticas.⁵⁶

A avaliação familiar deve ser sempre realizada em um contexto de aconselhamento genético multidisciplinar, com a presença de um médico geneticista no *heart team*.⁵⁷ No Brasil, apenas esse profissional é devidamente habilitado para realizá-lo, enquanto em alguns países existe uma formação longa e bem estruturada para se obter o título de *genetic counselor*. A comunicação de risco, o aconselhamento genético pré e pós-teste, a interpretação dos resultados genéticos, a avaliação nas formas sindrômicas e outras questões relacionadas à hereditariedade são possivelmente melhor abordadas e comunicadas aos pacientes em um contexto de aconselhamento genético.^{57,58} Essa conduta facilitaria a aplicação da genética no universo dos cardiologistas, de forma semelhante ao que acontece no aconselhamento genético do câncer junto aos oncologistas no Brasil.

Painéis genéticos ampliados

O cardiologista poderia perguntar: por que existem painéis genéticos ampliados com dezenas de genes disponíveis no mercado se o número de genes prioritários é relativamente limitado? Este fato acontece por motivos distintos.

Os genes prioritários estão na maioria das vezes associados a apresentações não sindrômicas das MCP. No entanto, nos diferentes tipos de MCP, são encontrados genes associados a formas sindrômicas ultrarraras e esses painéis ampliados incluiriam uma grande parte destes genes, como ocorre nos painéis NGS na MCP hipertrófica, por exemplo. Em caso de existir a suspeita de uma apresentação sindrômica, um painel ampliado poderia ser considerado.¹⁹ Nossa prática tem mostrado que nos painéis ampliados disponíveis no mercado, nenhum deles abrange de forma exaustiva todos os genes possivelmente associados a MCP com apresentações sindrômicas. Um exemplo são as RASopatias, um conjunto de síndromes multissistêmicas relacionadas à via de sinalização Ras/MAPK que podem se expressar com MCP hipertrófica e/ou cardiopatias congênitas, nas quais atualmente já existem cerca de 30 genes implicados. A inclusão dos genes relacionados às RASopatias em painéis genéticos de MCP hipertrófica já demonstrou aumentar o rendimento diagnóstico desses exames.⁵⁹ Contudo, nenhum dos painéis genéticos ampliados disponíveis no mercado inclui adequadamente todos os genes descritos nas diferentes síndromes associadas à via de sinalização Ras/MAPK.

Em situações como esta ou diante da suspeita de etiologias ultrarraras, como as doenças mitocondriais ou nos erros inatos do metabolismo, a fisiopatologia da MCP pode estar relacionada a uma vasta lista de genes. Nestes casos e principalmente na cardiologia pediátrica, o sequenciamento completo do exoma pode ser uma opção viável,^{60,61} inclusive com possível enquadramento na cobertura estabelecida no rol da Agência Nacional da Saúde no Brasil.

Os painéis genéticos ampliados podem ser ainda empregados quando o fenótipo observado no caso índice é sobreposto com diferentes formas de MCP ou quando estão presentes na família indivíduos manifestando tipos distintos (por exemplo, MCP hipertrófica e MCP não compactada). Esses são os denominados painéis globais de MCP e estariam bem empregados nestas situações. Existem também painéis globais que, além dos genes relacionados a MCP, incluem aqueles relacionados às canalopatias, ou mesmo aortopatias. Estes estudos genéticos podem ser solicitados quando não há suspeita da causa de uma morte súbita cardíaca na família ou quando se considera que a arritmia cardíaca ou distúrbio de condução observados poderiam ser a manifestação inicial de uma MCP genética.⁶²

Conclusões

A genética é uma ferramenta útil no diagnóstico, estratificação de risco e manejo familiar nas MCP. As diretrizes têm recomendações bem consolidadas quanto à sua aplicação e os estudos recentes apontam para a definição de subtipos de MCP que implicam em novas oportunidades de tratamento, maior assertividade na estratificação de risco e possivelmente desencadearão novas classificações neste cenário. Apesar de sua complexidade, o desafio do uso da genética pode ser superado na prática cotidiana, sendo o aconselhamento genético multidisciplinar recomendado com o intuito de otimizar seu emprego e assistência aos pacientes.

Referências

- Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(25):2871-86. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.079.
- Yamada T, Nomura S. Recent Findings Related to Cardiomyopathy and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12522. doi: 10.3390/ijms222212522.
- Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):784-804. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.065.
- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):372-89. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.002.
- Hershberger RE, Cowan J, Jordan E, Kinnammon DD. The Complex and Diverse Genetic Architecture of Dilated Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2021;128(10):1514-32. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318157.
- Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
- Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, et al. Restrictive Cardiomyopathy: Definition and Diagnosis. *Eur Heart J*. 2022;43(45):4679-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehac543.
- Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):304-18. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.027.
- Elliott P. Towards a New Classification of Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(4):229-33. doi: 10.1007/s11886-023-01849-y.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lamounier Júnior A, Ávila DX, Barriaes-Villa R; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Lamounier Júnior A.

Potencial conflito de interesse

O Dr. Lamounier Jr recebeu honorários de consultor/assessor da Sanofi, BioLab Farma, Grupo Fleury Pardini e Health and Code SL. O Dr. Barriaes-Villa recebeu honorários de consultor/consultor da MyoKardia/Bristol Myers Squibb, Cytokinetics, Sanofi, Pfizer, Alnaylam, Chiesi e Amicus Therapeutics.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Arsonval Lamounier Júnior pela Universidad de la Coruña.

Aprovação ética e consentimento informado

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

- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):550-9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.011.
- Shah RA, Asatryan B, Dabbagh GS, Aung N, Khanji MY, Lopes LR, et al. Frequency, Penetrance, and Variable Expressivity of Dilated Cardiomyopathy-Associated Putative Pathogenic Gene Variants in UK Biobank Participants. *Circulation*. 2022;146(2):110-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058143.
- Reinstein E, Gutierrez-Fernandez A, Tzur S, Bormans C, Marcu S, Tayeb-Fligelman E, et al. Congenital Dilated Cardiomyopathy Caused by Biallelic Mutations in Filamin C. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(12):1792-6. doi: 10.1038/ejhg.2016.110.
- Wessels MW, Herkert JC, Frohn-Mulder IM, Dalinghaus M, van den Wijngaard A, de Krijger RR, et al. Compound Heterozygous or Homozygous Truncating MYBPC3 Mutations Cause Lethal Cardiomyopathy with Features of Noncompaction and Septal Defects. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(7):922-8. doi: 10.1038/ejhg.2014.211.
- Zahka K, Kalidas K, Simpson MA, Cross H, Keller BB, Galambos C, et al. Homozygous Mutation of MYBPC3 Associated with Severe Infantile Hypertrophic Cardiomyopathy at High Frequency among the Amish. *Heart*. 2008;94(10):1326-30. doi: 10.1136/hrt.2007.127241.
- Heliö K, Mäyränpää MI, Saarinen I, Ahonen S, Junnila H, Tommiska J, et al. GRINL1A Complex Transcription Unit Containing GCOM1, MYZAP, and POLR2M Genes Associates with Fully Penetrant Recessive Dilated Cardiomyopathy. *Front Genet*. 2021;12:786705. doi: 10.3389/fgene.2021.786705.

Artigo de Revisão

17. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the Inherited Cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):22-36. doi: 10.1038/s41569-020-0428-2.
18. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic Counselling and Testing in Cardiomyopathies: A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2715-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehq271.
19. 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. *J Arrhythm*. 2022;38(4):491-553. doi: 10.1002/joa3.12717.
20. Mazzarotto F, Girolami F, Boschi B, Barlocco F, Tomberli A, Baldini K, et al. Defining the Diagnostic Effectiveness of Genes for Inclusion in Panels: The Experience of Two Decades of Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy at a Single Center. *Genet Med*. 2019;21(2):284-92. doi: 10.1038/s41436-018-0046-0.
21. Daoud H, Ghani M, Nfonang L, Potter R, Ordorica S, Haslett V, et al. Genetic Diagnostic Testing for Inherited Cardiomyopathies: Considerations for Offering Multi-Gene Tests in a Health Care Setting. *J Mol Diagn*. 2019;21(3):437-448. doi: 10.1016/j.jmol.2019.01.004.
22. Pan S, Caleshu CA, Dunn KE, Foti MJ, Moran MK, Soyinka O, et al. Cardiac Structural and Sarcomere Genes Associated with Cardiomyopathy Exhibit Marked Intolerance of Genetic Variation. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(6):602-10. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.112.963421.
23. Mademont-Soler I, Mates J, Yotti R, Espinosa MA, Pérez-Serra A, Fernandez-Avila AI, et al. Additional Value of Screening for Minor Genes and Copy Number Variants in Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181465. doi: 10.1371/journal.pone.0181465.
24. Hoss S, Habib M, Silver J, Care M, Chan RH, Hanneman K, et al. Genetic Testing for Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy Mimics: Yield and Clinical Significance. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(2):e002748. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002748.
25. Mazzaccara C, Lombardi R, Mirra B, Barretta F, Esposito MV, Uomo F, et al. Next-Generation Sequencing Gene Panels in Inheritable Cardiomyopathies and Channelopathies: Prevalence of Pathogenic Variants and Variants of Unknown Significance in Uncommon Genes. *Biomolecules*. 2022;12(10):1417. doi: 10.3390/biom12101417.
26. Janin A, Januel L, Cazeneuve C, Delinière A, Chevalier P, Millat G. Molecular Diagnosis of Inherited Cardiac Diseases in the Era of Next-Generation Sequencing: A Single Center's Experience Over 5 Years. *Mol Diagn Ther*. 2021;25(3):373-85. doi: 10.1007/s40291-021-00530-w.
27. van der Roest WP, Pennings JM, Bakker M, van den Berg MP, van Tintelen JP. Family Letters are an Effective Way to Inform Relatives about Inherited Cardiac Disease. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(3):357-63. doi: 10.1002/ajmg.a.32672.
28. Jacome LLS, Dellefave-Castillo LM, Wicklund CA, Scherr CL, Duquette D, Webster G, et al. Practitioners' Confidence and Desires for Education in Cardiovascular and Sudden Cardiac Death Genetics. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e023763. doi: 10.1161/JAHA.121.023763.
29. van den Heuvel LM, Stemkens D, van Zelst-Stams WAG, Willeboordse F, Christiaans I. How to Inform At-Risk Relatives? Attitudes of 1379 Dutch Patients, Relatives, and Members of the General Population. *J Genet Couns*. 2020;29(5):786-99. doi: 10.1002/jgc4.1206.
30. Otten E, Birnie E, Ranchor AV, van Langen IM. Online Genetic Counseling from the Providers' Perspective: Counselors' Evaluations and a Time and Cost Analysis. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(9):1255-61. doi: 10.1038/ejhg.2015.283.
31. Fellmann F, Jeanrenaud X, Sekarski N, Michaud K, Hersch D, Fodstad H, et al. Multidisciplinary Cardiogenetic Counselling. *Rev Med Suisse*. 2017;13(564):1094-9.
32. Otten E, Birnie E, Ranchor AV, van Tintelen JP, van Langen IM. A Group Approach to Genetic Counselling of Cardiomyopathy Patients: Satisfaction and Psychological Outcomes Sufficient for Further Implementation. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(11):1462-7. doi: 10.1038/ejhg.2015.10.
33. Nieuwhof K, Birnie E, van den Berg MP, de Boer RA, van Haelst PL, van Tintelen JP, et al. Follow-up Care by a Genetic Counsellor for Relatives at Risk for Cardiomyopathies is Cost-Saving and Well-Appreciated: A Randomised Comparison. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(2):169-75. doi: 10.1038/ejhg.2016.155.
34. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2021. Anexo II: Diretrizes para Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar (RDC 465/2021) [Internet]. Brasília: ANS; 2021 [cited 2023 Apr 12]. Available from: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/anexo_ii_dut_2021_rm_4652021.pdf/view.
35. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
36. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316.
37. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy: A Clinical Practice Resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018;20(9):899-909. doi: 10.1038/s41436-018-0039-z.
38. 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.
39. Lopes LR, Syrris P, Guttmann OP, O'Mahony C, Tang HC, Dalageorgou C, et al. Novel Genotype-Phenotype Associations Demonstrated by High-Throughput Sequencing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart*. 2015;101(4):294-301. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306387.
40. García-Giustiniani D, Arad M, Ortíz-Genga M, Barriales-Villa R, Fernández X, Rodríguez-García I, et al. Phenotype and Prognostic Correlations of the Converter Region Mutations Affecting the β Myosin Heavy Chain. *Heart*. 2015;101(13):1047-53. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307205.
41. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, Haas TS, Spirito P, Wright GB, et al. Clinical Outcome and Phenotypic Expression in LAMP2 Cardiomyopathy. *JAMA*. 2009;301(12):1253-9. doi: 10.1001/jama.2009.371.
42. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
43. Morales A, Kinnammon DD, Jordan E, Platt J, Vatta M, Dorschner MO, et al. Variant Interpretation for Dilated Cardiomyopathy: Refinement of the American College of Medical Genetics and Genomics/ClinGen Guidelines for the DCM Precision Medicine Study. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(2):e002480. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002480.
44. Mattivi CL, Bos JM, Bagnall RD, Nowak N, Giudicessi JR, Ommen SR, et al. Clinical Utility of a Phenotype-Enhanced MYH7-Specific Variant Classification Framework in Hypertrophic Cardiomyopathy Genetic Testing. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(5):453-59. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003039.
45. Richmond CM, James PA, Pantaleo SJ, Chong B, Lunke S, Tan TY, et al. Clinical and Laboratory Reporting Impact of ACMG-AMP and Modified ClinGen Variant Classification Frameworks in MYH7-Related Cardiomyopathy. *Genet Med*. 2021;23(6):1108-15. doi: 10.1038/s41436-021-01107-y.

46. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ, et al. Reassessment of Mendelian Gene Pathogenicity Using 7,855 Cardiomyopathy Cases and 60,706 Reference Samples. *Genet Med*. 2017;19(2):192-203. doi: 10.1038/gim.2016.90.
47. Ware JS, Cook SA. Role of Titin in Cardiomyopathy: From DNA Variants to Patient Stratification. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):241-52. doi: 10.1038/nrcardio.2017.190.
48. VanDyke RE, Hashimoto S, Morales A, Pyatt RE, Sturm AC. Impact of Variant Reclassification in the Clinical Setting of Cardiovascular Genetics. *J Genet Couns*. 2021;30(2):503-12. doi: 10.1002/jgc4.1336.
49. Seidelmann SB, Laur O, Hwa J, Depasquale E, Bellumkonda L, Sugeng L, et al. Familial Dilated Cardiomyopathy Diagnosis is Commonly Overlooked at the Time of Transplant Listing. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(4):474-80. doi: 10.1016/j.healun.2015.12.002.
50. Gómez J, Reguero JR, Coto E. The Ups and Downs of Genetic Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(1):61-8. doi: 10.1016/j.rec.2015.10.001.
51. Bonaventura J, Polakova E, Vejtasova V, Veselka J. Genetic Testing in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10401. doi: 10.3390/ijms221910401.
52. Muller RD, McDonald T, Pope K, Cragun D. Evaluation of Clinical Practices Related to Variants of Uncertain Significance Results in Inherited Cardiac Arrhythmia and Inherited Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(4):e002789. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002789.
53. Pottinger TD, Puckelwartz MJ, Pesce LL, Robinson A, Kearns S, Pacheco JA, et al. Pathogenic and Uncertain Genetic Variants Have Clinical Cardiac Correlates in Diverse Biobank Participants. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e013808. doi: 10.1161/JAHA.119.013808.
54. McVeigh TP, Kelly LJ, Whitmore E, Clark T, Mullaney B, Barton DE, et al. Managing Uncertainty in Inherited Cardiac Pathologies-An International Multidisciplinary Survey. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(8):1178-85. doi: 10.1038/s41431-019-0391-8.
55. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain Diagnosis of Fabry Disease: Consensus Recommendation on Diagnosis in Adults with Left Ventricular Hypertrophy and Genetic Variants of Unknown Significance. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):400-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.001.
56. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus Recommendations for Diagnosis, Management and Treatment of Fabry Disease in Paediatric Patients. *Clin Genet*. 2019;96(2):107-17. doi: 10.1111/cge.13546.
57. Yogasundaram H, Alhumaid W, Dzwiniel T, Christian S, Oudit GY. Cardiomyopathies and Genetic Testing in Heart Failure: Role in Defining Phenotype-Targeted Approaches and Management. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):547-59. doi: 10.1016/j.cjca.2021.01.016.
58. Girolami F, Gozzini A, Pálkás 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. doi: 10.3390/jcm12072489.
59. Ceyhan-Birsoy O, Miatkowski MM, Hynes E, Funke BH, Mason-Suares H. NGS Testing for Cardiomyopathy: Utility of Adding RASopathy-Associated Genes. *Hum Mutat*. 2018;39(7):954-8. doi: 10.1002/humu.23535.
60. LaDuca H, Farwell KD, Vuong H, Lu HM, Mu W, Shahmirzadi L, et al. Exome Sequencing Covers >98% of Mutations Identified on Targeted Next Generation Sequencing Panels. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170843. doi: 10.1371/journal.pone.0170843.
61. Ritter A, Bedoukian E, Berger JH, Copenheaver D, Gray C, Krantz I, et al. Clinical Utility of Exome Sequencing in Infantile Heart Failure. *Genet Med*. 2020;22(2):423-6. doi: 10.1038/s41436-019-0654-3.
62. Laws JL, Lancaster MC, Shoemaker MB, Stevenson WG, Hung RR, Wells Q, et al. Arrhythmias as Presentation of Genetic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2022;130(11):1698-722. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319835.

