

Genética das Cardiomiopatias: Uma Revisão para o Cardiologista

Genetics of the Cardiomyopathies: A Review for the Cardiologist

Fernando Luis Scolari,^{1,2} Henrique Iahnke Garbin,^{1,3} Thais Mariel Andara Beuren,^{2,3} Felipe Cerqueira Matheus,⁴ Ricardo Mourilhe-Rocha,^{4,5} Marcelo Imbroinise Bittencourt^{4,6}

Divisão de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Divisão de Cardiologia, Hospital Moinhos de Vento,² Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul Clínica de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatia,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Pedro Ernesto, Universidade Estadual do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

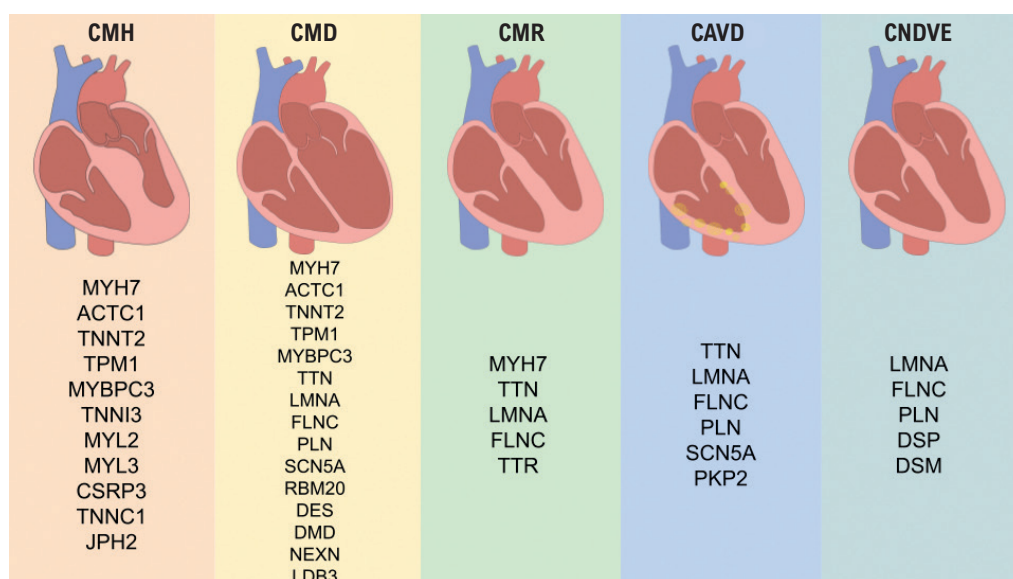
Complexo Hospitalar Américas - Hospitais Vitória e Samaritano Barra,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

DASA Genômica - DASA,⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Figura Central: Genética das Cardiomiopatias: Uma Revisão para o Cardiologista



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(3):e20240047

Fenótipos de cardiomiopatia e os genes mais frequentemente associados Legenda: As cinco cardiomiopatias mais comuns estão associadas a variantes da linha germinativa patogênicas/provavelmente patogênicas em genes que podem estar associados ao fenótipo. Em alguns casos, o mesmo gene pode produzir fenótipos distintos. CAVD: cardiomiopatia arritmogênica; CMD: cardiomiopatia dilatada; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; CMR: cardiomiopatia restritiva; CNDVE: cardiomiopatia não dilatada do ventrículo esquerdo.

Palavras-chave

Cardiomiopatias; Testes Genéticos; Insuficiência Cardíaca; Fenótipo

Correspondência: Fernando Luís Scolari •

Divisão de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro

Barcelos, 2350 sala 2060. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: fscolari@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 19/08/2024, revisado em 26/08/2024, aceito em 26/08/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240047>

Resumo

Cardiomiopatias, doenças miocárdicas sem outros fatores causais como hipertensão ou doença arterial coronária, já foram consideradas raras, mas têm visto um aumento de diagnósticos devido aos avanços em imagem e à conscientização clínica. Categorizações recentes baseadas em fenótipos predominantes, como cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia ventricular esquerda não dilatada, cardiomiopatia restritiva e cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica destacam sua complexidade. A caracterização

do fenótipo é desafiadora devido às características sobrepostas entre diferentes cardiomiopatias, tornando o teste genético indispensável, pois oferece insights sobre etiologia, riscos e tratamentos orientadores. Avanços na acessibilidade de testes e diretrizes de classificação padronizadas facilitaram a detecção precoce, permitindo intervenções como modificações no estilo de vida e regimes de medicamentos direcionados para mitigar riscos. As diretrizes atuais recomendam testes genéticos para todos os pacientes com cardiomiopatia. Esta revisão elucida variantes genéticas subjacentes aos distintos fenótipos de cardiomiopatia, permitindo diagnósticos e tratamentos precisos.

Introdução

Cardiomiopatias se referem a doenças miocárdicas resultantes de anormalidades na estrutura e funcionalidade muscular, na ausência de outras causas, como hipertensão, doença valvar, doença arterial coronária ou anomalias congênitas.^{1,2} Apesar de inicialmente descritas como doenças raras, os avanços nas técnicas de imagem e na conscientização clínica levaram a um aumento em seu diagnóstico.^{3,4} Recentemente, as cardiomiopatias foram categorizadas de acordo com os fenótipos predominantes, incluindo cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia não dilatada do ventrículo esquerdo (CNDVE), cardiomiopatia restritiva (CMR) e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) (Figura Central).¹

A caracterização do fenótipo inicial considera a história do paciente, histórico familiar, eletrocardiograma, avaliação laboratorial e imagem cardiovascular, mas a identificação de suas origens pode ser complicada devido a características compartilhadas entre várias cardiomiopatias.^{4,5} Sua apresentação clínica e fenótipos heterogêneos tornaram os testes genéticos indispensáveis, oferecendo conhecimento mais aprofundado sobre as causas subjacentes, avaliando riscos associados e orientando potenciais estratégias de tratamento.⁵⁻⁷

Nos últimos anos, avanços significativos foram feitos nos testes genéticos.^{8,9} Inicialmente impedidos pelos altos custos, os avanços na tecnologia e a crescente disponibilidade de serviços de teste tornaram os testes genéticos mais acessíveis.⁸ Ademais, a classificação de variantes genéticas melhorou, graças à padronização aprimorada delineada nas diretrizes de 2015 do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) e da Association for Molecular Pathology (AMP).⁹ Esses avanços facilitaram a detecção precoce de cardiomiopatias, permitindo intervenções como modificações no estilo de vida, terapia de anticoagulação, regimes de medicação e outras intervenções destinadas a mitigar o risco do paciente.^{1,3} De fato, diretrizes recentes recomendam testes genéticos para todos os pacientes com cardiomiopatia.¹ A revisão a seguir visa ajudar o cardiologista a entender as variantes genéticas subjacentes às diferentes cardiomiopatias.

Testes genéticos

A Escolha do Teste

A seleção da metodologia do teste genético começa com uma hipótese clínica sobre a doença subjacente.⁸ Três técnicas principais de sequenciamento podem ser usadas:

sequenciamento do genoma completo (WGS, do inglês *whole genome sequencing*), em que todo o genoma, abrangendo regiões codificadoras e não codificadoras, são avaliadas, mas essa técnica é empregada principalmente para fins de investigação; sequenciamento do exoma completo (WES, do inglês *whole exon sequencing*), que sequencia exclusivamente todos os éxons que constituem regiões codificadoras de proteínas; e painéis genéticos, que têm como alvo um conjunto predeterminado de genes.^{10,11} Este último representa o método predominante para avaliar cardiomiopatias, pois se concentra em um conjunto de genes estabelecidos associados ao fenótipo observado, fazendo com que seja mais econômico em comparação com WGS e WES.¹¹ Diversas empresas comercializam painéis genéticos predefinidos para fenótipos específicos, como CMD, CMH, arritmias entre outros. No entanto, ao definir uma quantidade específica de genes, os painéis genéticos podem ignorar variantes raras ou novas em genes não direcionados.^{8,10,11} Com a progressão nas técnicas de sequenciamento e a disponibilidade de componentes mais econômicos, os custos do WES estão convergindo com aqueles dos painéis genéticos, tornando-o uma opção atraente devido ao potencial de sequenciamento de uma gama mais ampla de genes.⁸ Contudo, quando o WES é selecionado para avaliar um paciente com cardiomiopatia, é imperativo reconhecer que vários genes que não estão relacionados ao fenótipo específico passarão por sequenciamento, potencialmente descobrindo variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, algumas das quais precisarão ser relatadas (por exemplo, variantes nos genes BRCA1 e BRCA2).^{8,10} Ademais, o WES normalmente emprega profundidade de sequenciamento mais rasa em comparação aos painéis genéticos, aumentando a suscetibilidade a erros de sequenciamento.^{6,8,10,11} Esses atributos devem ser completamente compreendidos pelo cardiologista que solicita o teste, permitindo uma consideração equilibrada das vantagens e desvantagens sempre que possível.

Avaliação Pré-teste

Algumas etapas devem ser seguidas antes de solicitar um teste genético. Primeiro, um histórico familiar adequado deve ser obtido com os pacientes mais afetados da família.^{1,6} Um histórico de três gerações deve sempre ser avaliado com um rastreamento ativo no qual o paciente deve ser questionado sobre quantos parentes há em cada lado da família, suas idades, quais podem ter morrido de motivos inesperados, aqueles com histórico cardiovascular e quaisquer detalhes que possam revelar uma possível doença genética.^{8,9} Atenção especial deve ser dada ao histórico de insuficiência cardíaca, morte cardíaca súbita (MSC), cirurgias cardíacas ou marcapassos, especialmente quando ocorrem em idades mais jovens.⁸ Os médicos não devem presumir uma causa de morte, especialmente em casos em que uma autópsia não foi realizada em parentes que morreram jovens ou repentinamente.

Adicionalmente, o aconselhamento familiar sempre foi fundamental no atendimento aos pacientes com cardiomiopatias hereditárias, mas sua perspectiva atual tem sido modificada pela avaliação genética.¹ A identificação de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica traz uma série de repercussões e discussões, desde a educação genética até as implicações no tratamento da doença no probando e nos familiares que se descobrem afetados, envolvendo questões de estilo de vida,

Tabela 1 – Aspectos a serem abordados no aconselhamento pré e pós-teste

Pré-teste	Pós-teste
Educação genética	Recapitulação dos pontos principais da sessão de pré-teste
Explicação de todos os resultados possíveis	Discussão dos resultados
Implicações para o cuidado clínico	Implicações específicas para o cuidado clínico
Implicações no estilo de vida, incluindo esportes, exercícios e emprego	Implicações no estilo de vida, incluindo esportes, exercícios e emprego
Implicações para os membros da família	Implicações específicas para a família e como abordar os parentes
Reclassificação de variantes e riscos	Reclassificação de variantes
Suporte psicossocial	Suporte psicossocial

psicossociais e relacionadas ao trabalho. Todos esses pontos e outros devem ser abordados no aconselhamento pré e pós-teste (Tabela 1).

Nos casos em que o teste genético for positivo, ou seja, for identificada a presença de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica causadora da doença, o rastreamento dessa variante deve ser oferecido aos familiares em risco (Figura 1).

Compreendendo os resultados dos testes genéticos

O sequenciamento genômico inevitavelmente revela variantes que devem ser avaliadas quanto à sua patogenidade.⁹ Para discernir a significância clínica dessas variantes, uma avaliação abrangente é essencial, incorporando vários critérios, como a frequência da variante na população, a caracterização funcional por meio de estudos empíricos, a sua correlação com o fenótipo observado, os padrões de segregação e herança, o tipo de mutação (por exemplo, *missense*, *frameshift*), região genômica afetada (por exemplo, exônica, intrônica) e resultados de análises *in silico* utilizando algoritmos computacionais que predizem o impacto da variante (por exemplo, PolyPhen, SIFT).⁹ Adicionalmente, a consideração de bancos de dados específicos da população, como gnomAD, e de frequências de alelos auxilia no discernimento do quanto a variante é rara ou comum. Após a identificação de uma variante suspeita, esses critérios rigorosos são aplicados sistematicamente, alinhando-se com as diretrizes estabelecidas pelo ACMG/AMP, culminando em sua classificação conforme delineado na Tabela 2, variando de patogênica a benigna ou de significado incerto.⁹

Cardiomiopatia hipertrófica

A CMH é uma doença monogênica com herança autossômica dominante caracterizada por hipertrofia ventricular causada por variantes em diversos genes sarcoméricos.¹² A CMH é caracterizada por obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo em 40% dos pacientes.^{12,13} Intolerância

ao exercício, dor no peito e síncope são manifestações clínicas relacionadas à CMH, enquanto a fibrilação atrial é a arritmia mais comum.¹² Embora seja um evento raro, a MSC tem sido associada à CMH, especialmente em pacientes jovens.^{1,14} Os dados mais recentes do National Center for Catastrophic Sports Injury Research indicam que a CMH é responsável por 16,2% dos óbitos relacionados a doenças cardiovasculares em atletas jovens nos Estados Unidos.¹⁵

CLINGEN, um grupo de estudo colaborativo financiado pelo National Institutes of Health (NIH), identificou que, dos 33 genes mais envolvidos na etiologia da CMH, apenas 8 (MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC1, MYL2 e MYL3) têm evidências definitivas, enquanto 3 (CSRP3, TNNC1 e JPH2) têm evidências moderadas, e os genes restantes têm evidências limitadas ou nenhuma apoiando uma associação com a doença.¹⁶ Aprofundando-nos na epidemiologia genética, podemos afirmar que os genes MYH7 (que codificam a beta-miosina de cadeia pesada) e MYBPC3 (que codificam a proteína C de ligação à miosina) são responsáveis pela maioria dos casos.^{17,18} Em geral, a sensibilidade dos testes genéticos para a identificação da etiologia na CMH familiar varia de cerca de 30% a 60% dos casos.¹ A penetrância genética incompleta e a heterogeneidade genética resultam em expressão variável da doença.¹⁹ Entre os indivíduos clinicamente não afetados que são portadores de variantes patogênicas ou patogênicas prováveis, diagnosticados como parte do rastreamento genético familiar em cascata, 46% desenvolveram CMH em um estudo de acompanhamento de 15 anos, destacando uma penetrância moderada da doença.²⁰

O prognóstico da CMH também pode ser afetado pelo estado genético. O registro SHARE estudou 4.591 pacientes com CMH e observou que eventos adversos (arritmia ventricular, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial) foram mais frequentes em pacientes com variantes sarcoméricas patogênicas.²¹ Esses achados apoiaram o uso de testes genéticos na estratificação de risco pelas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia para tratamento de arritmias ventriculares e prevenção de morte súbita.²²

Cardiomiopatia dilatada

A CMD é definida como dilatação do ventrículo esquerdo ou biventricular da disfunção sistólica não explicada por doença valvar ou doença arterial coronária significativa.²³ A etiologia da doença é altamente heterogênea. Em uma proporção significativa de pacientes, nenhuma causa pode ser encontrada, e o envolvimento genético pode estar associado.^{23,24} Uma etiologia genética plausível pode ser identificada em 10% a 40% dos casos de acordo com as características clínicas.²⁵

A genética molecular se tornou essencial na avaliação da CMD.²³ O advento do sequenciamento de última geração facilitou a adoção generalizada, avançando significativamente nossa compreensão da base genética da CMD.²⁴ Múltiplos genes têm sido implicados na CMD, exibindo uma associação com várias apresentações fenotípicas.²⁶ A herança mais comum é autossômica dominante, mas também são observadas herança autossômica recessiva, ligada ao X, mitocondrial e mutações *de novo*.²⁴ A penetrância é variável dependendo do tipo de mutação e, em muitos casos, depende da idade.^{23,26-28} A interação gene-

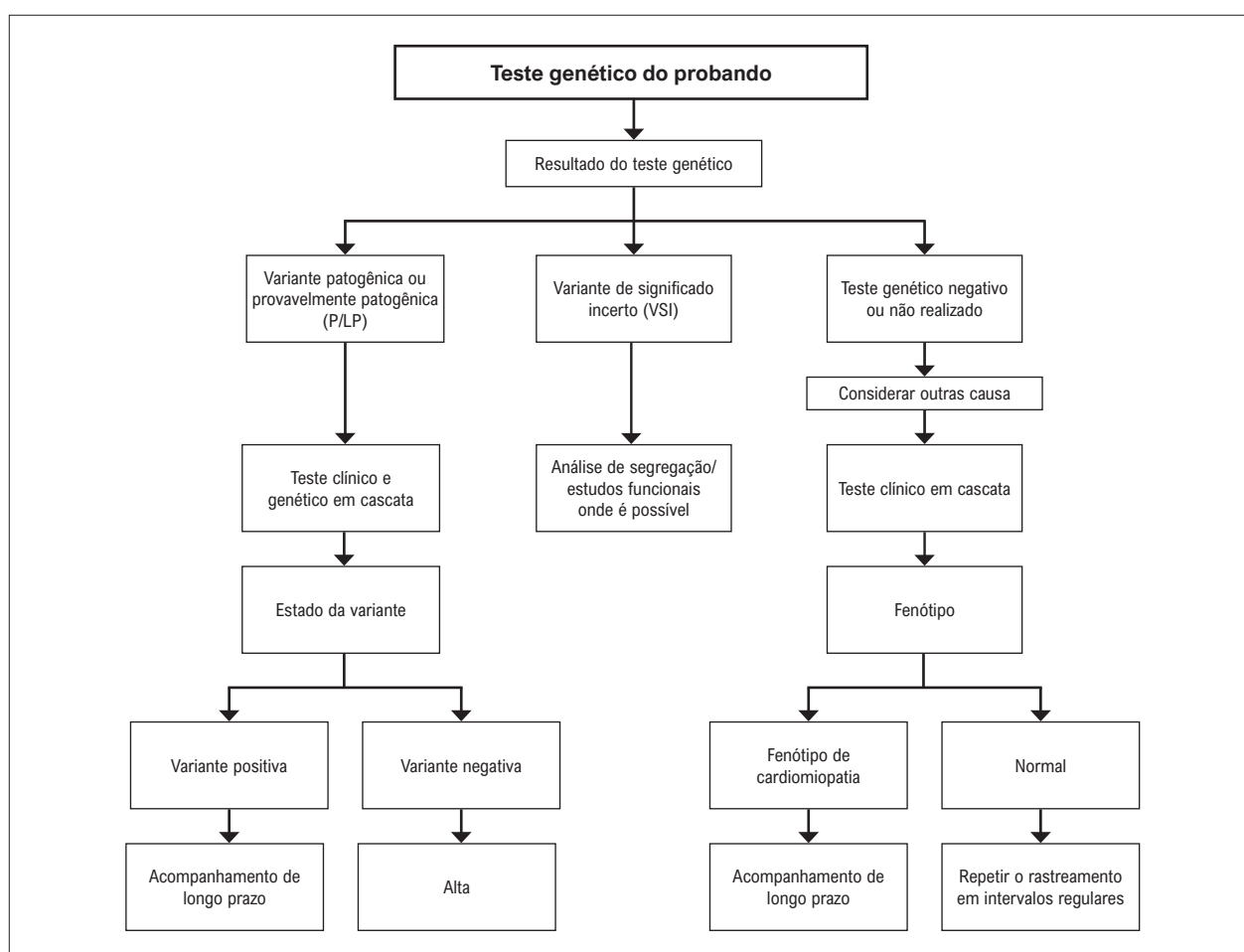


Figura 1 – Testes genéticos e interpretação dos resultados

ambiente, causada por miocardite, gravidez, quimioterapia ou álcool, pode levar à expressão fenotípica em pacientes com mutações genéticas associadas à CMD.^{29,30} A probabilidade pré-teste de identificar uma variante genética causadora de CMD pode mudar de acordo com características clínicas específicas. Miopatia esquelética, histórico familiar de CMD, baixa voltagem no eletrocardiograma, ausência de hipertensão e ausência de bloqueio do ramo esquerdo estão todos associados à presença de uma variante patogênica de CMD.²⁵

Mutações podem ocorrer em diferentes genes associadas à CMD que codificam uma série de mecanismos celulares,³¹ incluindo genes envolvidos em proteínas citoesqueléticas, sarcoméricas, desmossômicas, de membrana nuclear, mitocondriais e de ligação a RNA.^{1,26} O gene TTN codifica titina, que é a maior proteína encontrada em humanos, sendo o gene mais comumente associado à CMD.²⁷ No coração, está associado à regulação da contração do sarcômero.²⁸ Tipicamente, exibe um padrão de herança autossômico dominante e é responsável por aproximadamente 15% a 25% dos casos de CMD familiar.^{27,28,32} Mutações de TTN em CMD são principalmente truncamentos.²⁸ Ademais, dois terços das variantes genéticas na cardiomiopatia periparto são encontrados no gene TTN.²⁹ Variantes *missense* de TTN foram relatadas em

CAVD e em miopatias esqueléticas.^{33,34} Mutações de LMNA contribuem para aproximadamente 8% da CMD genética, a herança mais comum sendo autossômica dominante.¹ O gene LMNA codifica a lamina A/C. As principais características de sua mutação na CMD são as arritmias.^{23,35} Os indivíduos afetados são propensos a anormalidades de condução, arritmias atriais e ventriculares e MSC, com uma taxa anual de 5% a 10%.^{1,35,36} Outras alterações fenotípicas incluem níveis elevados de creatina quinase sérica e envolvimento do músculo esquelético, como a distrofia muscular de Emery-Dreifuss.^{1,23} As mutações de RBM20 são apresentadas em 1% a 5% de casos de CMD genética.¹ Esse gene codifica o motivo de ligação ao RNA 20, e a expressão fenotípica associada às mutações RBM20 apresenta semelhança com variantes no gene TTN.^{37,38} O gene SCN5A codifica canais de íons de sódio.³⁹ Mutações *missense* dentro do gene podem predispor indivíduos à CMD com risco aumentado de arritmias, também sendo associadas às síndromes de Brugada e do QT longo.^{1,39,40}

Vários outros genes têm sido associados à CMD,¹ por exemplo, mutações em genes que codificam proteínas do sarcômero (MYH7, MYBPC3, ACTC1, TNNT2, TPM1), algumas das quais também estão associadas à CMH ou hipertrabeculação ventricular esquerda.^{1,31,41} Genes do citoesqueleto (DES, DMD,

Tabela 2 – Classificação de variantes do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) de 2015

Patogênica (P)	Uma alteração genética apoiada por vários tipos de evidências, incluindo frequência populacional, dados computacionais e preditivos, estudos funcionais, análise de segregação, ocorrências de novo, dados alélicos e bancos de dados confiáveis. É importante observar que algumas variantes patogênicas podem apresentar penetrância reduzida.
Provavelmente patogênica (LP)	Uma alteração genética com alta probabilidade (maior que 90% de certeza) de ser classificada como patogênica ou causadora de doenças.
Variante de significado incerto (VSI)	Uma alteração genética caracterizada por evidências limitadas e/ou conflitantes quanto à sua patogenicidade.
Provavelmente benigna (LB)	Uma alteração genética com alta probabilidade (maior que 90% de certeza) de ser classificada como benigna
Benigna (B)	Uma alteração genética apoiada por evidências suficientes indicando sua falta de patogenicidade.

FLNC, NEXN, LDB3) que incluem mutações na distrofina também podem se expressar com CMD com distrofia muscular periférica e arritmias.^{42–44}

As mudanças no manejo terapêutico resultantes de testes genéticos dependem principalmente das indicações para implantação de dispositivo. Pacientes com mutações genéticas de alto risco para MSC (LMNA, RBM20, PLN, FLNC-*truncating*) devem ser considerados para implantação de cardioversor desfibrilador implantável para prevenção primária, mesmo se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo estiver acima de 35%. Essa recomendação é particularmente pertinente na presença de fatores de risco adicionais (taquicardia ventricular não sustentada, sexo masculino, realce tardio significativo de gadolínio na ressonância magnética cardíaca).¹³

Cardiomiopatia não dilatada do ventrículo esquerdo

Devido às novas técnicas moleculares e de imagem, o conhecimento sobre cardiomiopatias aumentou substancialmente nas últimas décadas.⁴ Essas novas descrições fenotípicas criaram a necessidade de uma nova classificação para simplificar a terminologia e padronizar o diagnóstico e o tratamento. O posicionamento mais recente da Sociedade Europeia de Cardiologia endossou a substituição do termo anterior “hipocinética não CMD” pelo termo mais amplo CNDVE, que incorpora o que foi descrito anteriormente como cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo esquerdo, cardiomiopatia hipocinética não dilatada, CAVD esquerda dominante e os casos de CMD arritmogênica que não preenchem os critérios para CAVD.^{1,45} O fenótipo da CNDVE é definido como a presença de cicatrização do ventrículo esquerdo não isquêmica ou substituição gordurosa, independentemente da presença de anormalidades globais ou regionais da mobilidade da parede, ou da hipocinesia global do ventrículo esquerdo isolada sem cicatrização, que não pode ser explicada por condições de carga anormais ou doença arterial coronária.^{1,45} A caracterização do tecido é, portanto, geralmente fundamental para o diagnóstico e é avaliada por ressonância magnética cardíaca, incluindo sequências ponderadas em T2, mapeamento em T1 e realce tardio com gadolínio.^{1,46} A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo é definida pela presença de fração de ejeção < 50%, detectado preferencialmente por ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca.^{1,47}

Como a CNDVE é uma doença descrita recentemente, seu fundamento genético ainda não está bem estabelecido.¹

Os genes atualmente associados à CNDVE fazem parte do espectro fenotípico que a condição compreende, muitas vezes se sobrepondo à CMD e à CAVD.^{45,48} Desmoplacina (DSP), filamina C (FLNC), desmina (DSM), lamina A/C (LMNA) e fosfolambano (PLN) são os genes mais relacionados à CNDVE.^{1,49,50} A elucidação da etiologia genética é potencialmente útil para prever o prognóstico, diferenciar o diagnóstico e orientar a terapia, por exemplo, a implantação de cardioversor desfibrilador implantável.²² As cardiomiopatias relacionadas a LMNA e FLNC apresentam uma taxa de MSC de 5% a 10% a cada ano, enquanto aquelas relacionadas a PLN e DSP estão logo abaixo na lista, apresentando uma taxa de MSC de 3% a 5% ao ano.^{1,51} Além disso, o aconselhamento genético e o rastreamento familiar podem impactar o acompanhamento clínico dos pacientes e familiares e decisões que mudam a vida. Portanto, o teste genético é recomendado em todos os pacientes identificados com um fenótipo de CNDVE.¹ Em indivíduos com genótipo positivo e fenótipo negativo, o manejo clínico ainda é desafiador, assim como a aplicação precisa do rastreamento familiar em cascata. Mais estudos são necessários para elucidar os tópicos restantes.

Cardiomiopatias restritivas

Amiloidose

A amiloidose é uma doença infiltrativa causada pelo acúmulo de fibrilas proteicas no tecido extracelular em diferentes órgãos e sistemas.^{52,53} Atualmente, têm sido identificados quase 50 tipos diferentes de amiloidose. Sua origem pode ser genética, neoplásica, relacionada à doença renal em estado dialítico ou relacionada a estados inflamatórios crônicos.⁵³ Os principais sistemas afetados são o neurológico (especialmente no sistema nervoso periférico, como na síndrome do túnel do carpo), cardíaco, renal, ocular e gastrointestinal.^{1,54}

A amiloidose cardíaca tipicamente se apresenta com fenótipo restritivo, e 98% dos casos são causados pelos tipos ATTR (transtirretina) ou AL (cadeias leves).⁵⁴ Tem prevalência relevante e subdiagnosticada em pacientes com estenose aórtica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, distúrbios de condução e fibrilação atrial.⁵³ Seu diagnóstico pode ser feito com base em achados clínicos associados a exames complementares, incluindo avaliação hematológica, ecocardiografia com *strain* miocárdico, ressonância magnética cardíaca e cintilografia com pirofosfato.⁵³

A transtirretina é uma proteína sintetizada predominantemente no fígado que atua no transporte do hormônio tireoideano (tiroxina) e do retinol (vitamina A).⁵⁵ A amiloidose ATTR pode ser dividida no tipo selvagem (anteriormente conhecida como senil), onde há acúmulo de transtirretina devido a processos associados ao envelhecimento, e no tipo hereditário, onde variantes no gene TTR causam alterações na conformação estrutural da molécula, levando à instabilidade e consequente maior propensão à deposição tecidual.^{53,55}

O gene TTR está localizado no cromossomo 18, com mais de 130 mutações já descritas, com herança autossômica dominante e níveis variados de penetrância.^{56,57} Algumas dessas variantes genéticas estão relacionadas a regiões ou grupos étnicos específicos, enquanto outras são amplamente distribuídas.⁵⁶⁻⁵⁸ A variante mais comum do gene TTR é a Val50Met, em que há substituição da valina por metionina, causando um fenótipo de deposição predominantemente neurológico, mas também afetando o coração e outros órgãos. É especialmente prevalente no Brasil, Portugal, Japão, ilha de Maiorca na Espanha e na Suécia, onde atinge 4% nas regiões de Piteå e Skellefteå.⁵⁹ Outras variantes identificadas associadas ao envolvimento cardíaco incluem Val142Ile (que ocorre em quase 4% da população afro-americana) e Thr60Ala.^{57,59,60}

No Brasil, o sequenciamento do gene TTR está disponível comercialmente, com avaliação da presença de variantes, inserções e deleções de nucleotídeos.⁵³ Além do auxílio diagnóstico, pode ser útil no rastreamento e monitoramento de familiares portadores do gene que ainda estejam na fase subclínica da doença.⁶⁰ Por fim, a análise genética também desempenha um papel importante na avaliação terapêutica da amiloidose.⁵⁵ Atualmente, com a introdução dos estabilizadores da transtirretina (tafamidis) e das moléculas silenciadoras do RNA mensageiro da TTR (patisiran e inotersen), podemos modificar a história natural desses pacientes.^{53,55} Em 2021, foram publicados os resultados positivos do primeiro estudo em humanos utilizando a tecnologia CRISPR-Cas9 para edição de genes mutantes em pacientes com amiloidose ATTR.⁶¹ A perspectiva promissora indica que o futuro do tratamento da amiloidose ATTR pode ser baseado no desenvolvimento e refinamento de técnicas de edição gênica, trazendo um novo horizonte para o manejo dessa patologia.⁶²

Outras cardiomiopatias restritivas

Dentre outras cardiomiopatias restritivas, além das doenças infiltrativas ou de depósito, observamos um espectro raro de distúrbios miocárdicos.¹ Geralmente, seu prognóstico é desfavorável, e as taxas de mortalidade são altas.^{1,63} Com a crescente disponibilidade de técnicas de sequenciamento genético, as cardiomiopatias restritivas não infiltrativas, antes chamadas de “idiopáticas”, agora podem ser compreendidas melhor, sendo reconhecidas como mais uma condição geneticamente mediada.^{1,64} O fenótipo restritivo se manifesta como cardiomiopatia não dilatada, sem aumento da espessura da parede, associada à disfunção diastólica, déficit de relaxamento ventricular, aumento das pressões de enchimento, aumento atrial e consequentes sinais e sintomas de insuficiência cardíaca.^{1,65} Semelhante ao fenótipo dilatado não isquêmico, a maioria das cardiomiopatias restritivas

podem ser atribuídas a variantes genéticas.⁶⁵ Estudos demonstraram que, em até 75% dos casos, essa etiologia pode ser identificada, seja por meio de busca ativa de evidências entre parentes portadores da patologia, seja pela identificação de patógenos variantes.^{63,65} Em geral, a herança é autossômica dominante. Vale ressaltar que as mesmas variantes genéticas podem se expressar com fenótipos diferentes. A intersecção entre CMR e hipertrófica é muito comum, mas também se apresenta como fenótipo dilatado e até mesmo como miocárdio não compactado.^{1,63,65}

A maioria dos genes relacionados são responsáveis pela codificação de proteínas sarcoméricas (TTN e MYH7), mas variantes também foram identificadas em genes responsáveis por proteínas não diretamente relacionadas à atividade contrátil, como sítios filamentosos (LMNA e FLNC).⁶⁴ Embora nem todos os mecanismos envolvidos na perda da função ventricular e disfunção diastólica tenham sido esclarecidos, podemos agora entender que as consequências das variantes genéticas são expressas em dois pontos principais: a homeostase do cálcio nos cardiomiócitos e a interação entre proteínas miocárdicas relacionadas à contração ventricular.⁶³

O primeiro efeito é baseado na alteração da sensibilidade ao cálcio na unidade sarcomérica e no controle de seu influxo e efluxo no retículo sarcoplasmático. Isso resulta de variantes conformacionais patológicas de proteínas intracelulares envolvidas no processo contrátil, causando distorção do relaxamento fisiológico do miocárdio e predispondo o indivíduo a um maior risco de arritmias ventriculares, fenômeno fisiopatológico também compartilhado com a CMH.⁶⁶ O segundo mecanismo envolvido nos fenótipos restritivos está relacionado a mutações que afetam proteínas diretamente ligadas à contração miocárdica. Entre as variantes sarcoméricas, as mais comuns envolvem genes que codificam troponina (especialmente em sua unidade I – cTnI).⁶⁷ A região mais afetada é a porção C-terminal, onde a troponina interage com outras proteínas envolvidas na contração muscular, como actina, tropomiosina e cMyBP-C (proteína C de ligação à miosina cardíaca).⁶⁷ As mutações de cTnI são as mais prevalentes entre os pacientes com CMR. Por fim, além das mutações relacionadas aos sarcômeros, podemos citar também as alterações genéticas não sarcoméricas, sendo o fenômeno mais comum a agregação proteica, com deposição intracelular de moléculas como desmina, filamina C e alfa-B cristalina, que se agregam e se depositam dentro do retículo sarcoplasmático devido a alterações estruturais patológicas.⁶⁷⁻⁶⁹

Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito

A CAVD é uma doença genética rara que se caracteriza pela substituição do miocárdio, especificamente no ventrículo direito, por tecido fibrogorduroso.^{1,70-72} Essa transformação patológica leva a apresentações clínicas altamente arritmogênicas não explicadas por doença cardíaca isquêmica, hipertensiva ou valvar.⁷¹ Embora afete mais frequentemente o ventrículo direito, alguns casos podem apresentar uma forma predominantemente esquerda.^{71,72} Portanto, alguns autores se referem a essa entidade como cardiomiopatia arritmogênica.⁷¹ A apresentação clínica pode ocorrer entre a segunda e a quinta década de vida com arritmias ventriculares e MSC.^{71,72}

Os alicerces genéticos da CAVD são frequentemente associados a mutações em genes específicos do desmossomo em 60% dos casos.^{1,73} Os desmossomos são junções intercelulares necessárias para a estabilidade e integridade dos miócitos.⁷¹ Os principais componentes do desmossomo incluem placofilina-2 (PKP2), desmogleína-2 (DSG2), desmocolina-2 (DSC2), desmoplaquina (DSP) e placoglobina (JUP).^{1,73} Embora diversos genes estejam envolvidos, a maioria dos casos é causada pela terminação prematura da proteína ou *splicing* anormal do gene PKP2.^{73,74} As mutações nesses genes, geralmente em padrão autossômico dominante e penetrância incompleta, podem levar a ligações mecânicas defeituosas que mantêm as células cardíacas unidas.^{71,74} Mutações desmossômicas foram associadas a alguns sinais clínicos, como inversão de ondas T precordiais anteriores (V1-V3), histórico familiar e início precoce da doença com a presença de uma mutação causadora.⁷⁵ No entanto, outros genes relacionados a outras cardiomiopatias também podem se apresentar com fenótipo de CAVD, como TTN, LMNA, PLN, SCN5A e FLNC.¹ Pacientes portadores de múltiplas mutações podem ser mais propensos a apresentar arritmias ventriculares, sugerindo um efeito da dosagem gênica em CAVD.⁷⁶

Os mecanismos moleculares de CAVD são complexos, e a arquitetura genética está em constante evolução.^{1,73,75} Dado isso, o atendimento multidisciplinar ao paciente para a incorporação da genética e do atendimento cardiovascular familiar é crítico. Trabalhos futuros refinarão a compreensão dos resultados específicos do gene em CAVD e implicações para terapia individualizada.

Conclusão

O papel transformador da genética nas cardiomiopatias não pode ser exagerado. Por meio de pesquisas extensivas e avanços tecnológicos, os fatores genéticos surgiram como determinantes fundamentais na compreensão do fenótipo das cardiomiopatias. Ao elucidar os alicerces genéticos,

os médicos podem estabelecer melhores diagnósticos e mais precisos, levando a estratégias de tratamento mais individualizadas e exatas. Ademais, o cenário em evolução do conhecimento genético continua a revolucionar as abordagens terapêuticas, com intervenções direcionadas que visam mitigar anormalidades genéticas específicas. Dessa maneira, a integração de conhecimentos genéticos à prática clínica não apenas aprimora nossa compreensão das cardiomiopatias, mas também é extremamente promissora na otimização do atendimento e dos desfechos dos pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Scolari FL, Bittencourt MI; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Scolari FL, Garbin HI, Beuren TMA, Matheus FC, Mourilhe-Rocha R, Bittencourt MI.

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.

Referências

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
2. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. Circ Res. 2017;121(7):722-30. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.
3. Masarone D, Kaski JP, Pacileo G, Elliott PM, Bossone E, Day SM, et al. Epidemiology and Clinical Aspects of Genetic Cardiomyopathies. Heart Fail Clin. 2018;14(2):119-28. doi: 10.1016/j.hfc.2017.12.007.
4. Jan MF, Tajik AJ. Modern Imaging Techniques in Cardiomyopathies. Circ Res. 2017;121(7):874-91. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309600.
5. Stava TT, Leren TP, Bogsrud MP. Molecular Genetics in 4408 Cardiomyopathy Proband and 3008 Relatives in Norway: 17 Years of Genetic Testing in a National Laboratory. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(13):1789-99. doi: 10.1093/eurjpc/zwac102.
6. Aleksova N, Rutberg J, Green M, Haddad H. Genetic Testing in Cardiomyopathies: An Update on Indications and Benefits. Curr Opin Cardiol. 2017;32(2):189-95. doi: 10.1097/HCO.0000000000000362.
7. Quarta G, Papadakis M, Donna PD, Maurizi N, Iacovoni A, Gavazzi A, et al. Grey Zones in Cardiomyopathies: Defining Boundaries between Genetic and Idiopathic Disease. Nat Rev Cardiol. 2017;14(2):102-12. doi: 10.1038/nrcardio.2016.175.
8. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, Klinedinst NJ, Landstrom AP, Parikh VN, et al. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circ Genom Precis Med. 2020;13(4):e000067. doi: 10.1161/HCG.0000000000000067.
9. 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.
10. Petersen BS, Fredrich B, Hoepfner MP, Ellinghaus D, Franke A. Opportunities and Challenges of Whole-genome and -Exome Sequencing. BMC Genet. 2017;18(1):14. doi: 10.1186/s12863-017-0479-5.
11. Spracklen TF, Keavney B, Laing N, Ntusi N, Shaboodien G. Modern Genomic Techniques in the Identification of Genetic Causes of Cardiomyopathy. Heart. 2022;108(23):1843-50. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320424.

12. 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.
13. Mattos BP, Torres MA, Rebelatto TF, Loreto MS, Scolari FL. The Diagnosis of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):665-75. doi: 10.1590/s0066-782x2012000700013.
14. Maron BJ, Maron MS, Maron BA, Loscalzo J. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1978-86. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.061.
15. Peterson DF, Siebert DM, Kucera KL, Thomas LC, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, et al. Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in US Competitive Athletes: A 2-Year Prospective Surveillance Study. *Clin J Sport Med*. 2020;30(4):305-14. doi: 10.1097/JSM.0000000000000598.
16. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, et al. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(2):e002460. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
17. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1643-56. doi: 10.1056/NEJMra0902923.
18. Jääskeläinen P, Vangipurapu J, Raivo J, Kuulasmaa T, Heliö T, Aalto-Setälä K, et al. Genetic Basis and Outcome in a Nationwide Study of Finnish Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2019;6(2):436-45. doi: 10.1002/ehf2.12420.
19. Page SP, Kounas S, Syrris P, Christiansen M, Frank-Hansen R, Andersen PS, et al. Cardiac Myosin Binding Protein-C Mutations in Families with Hypertrophic Cardiomyopathy: Disease Expression in Relation to Age, Gender, and Long Term Outcome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(2):156-66. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.960831.
20. 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.
21. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHARe). *Circulation*. 2018;138(14):1387-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
22. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Riva M, Winkel BC, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
23. Heymans S, Lakdawala NK, Tschöpe C, Klingel K. Dilated Cardiomyopathy: Causes, Mechanisms, and Current and Future Treatment Approaches. *Lancet*. 2023;402(10406):998-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01241-2.
24. Morales A, Kinnamon 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.
25. 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.
26. Lakdawala NK, Tayal U. Genetic Testing for Dilated Cardiomyopathy: Old School is New School. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(12):1127-9. doi: 10.1016/j.jacc.2022.07.010.
27. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1110186.
28. Cho KW, Lee J, Kim Y. Genetic Variations Leading to Familial Dilated Cardiomyopathy. *Mol Cells*. 2016;39(10):722-7. doi: 10.14348/molcells.2016.0061.
29. Arany Z. Peripartum Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024;390(2):154-64. doi: 10.1056/NEJMra2306667.
30. Hazebroek MR, Moors S, Dennert R, van den Wijngaard A, Krapels I, Hoos M, et al. Prognostic Relevance of Gene-environment Interactions in Patients with Dilated Cardiomyopathy: Applying the MOGE(S) Classification. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1313-23. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.023.
31. Morales A, Hershberger RE. Genetic Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(7):375. doi: 10.1007/s11886-013-0375-1.
32. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, McNabb M, Trombitás K, Sasse-Klaassen S, et al. Mutations of TTN, Encoding the Giant Muscle Filament Titin, Cause Familial Dilated Cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2002;30(2):201-4. doi: 10.1038/ng815.
33. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, et al. Genetic Variation in Titin in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy-overlap Syndromes. *Circulation*. 2011;124(8):876-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005405.
34. Begay RL, Graw S, Sinagra G, Merlo M, Slavov D, Gowan K, et al. Role of Titin Missense Variants in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002645. doi: 10.1161/JAHA.115.002645.
35. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Camiel E, et al. Natural History of Dilated Cardiomyopathy Due to Lamin A/C Gene Mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):771-80. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02954-6.
36. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Peterson A, et al. Lamin A/C Mutation Analysis in a Cohort of 324 Unrelated Patients with Idiopathic or Familial Dilated Cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2008;156(1):161-9. doi: 10.1016/j.ahj.2008.01.026.
37. van den Hoogenhof MMC, Beqqali A, Amin AS, van der Made I, Aufiero S, Khan MAF, et al. RBM20 Mutations Induce an Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy Related to Disturbed Calcium Handling. *Circulation*. 2018;138(13):1330-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031947.
38. Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, Andrade M, Pellikka PA, Rodeheffer RJ, et al. Mutations in Ribonucleic Acid Binding Protein Gene Cause Familial Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(10):930-41. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.038.
39. McNair WP, Ku L, Taylor MR, Fain PR, Dao D, Wolfel E, et al. SCN5A Mutation Associated with Dilated Cardiomyopathy, Conduction Disorder, and Arrhythmia. *Circulation*. 2004;110(15):2163-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000144458.58660.BB.
40. McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, Di Lenarda A, Ferguson DA, Salcedo EE, et al. SCN5A Mutations Associate with Arrhythmic Dilated Cardiomyopathy and Commonly Localize to the Voltage-sensing Mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(21):2160-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.084.
41. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated Cardiomyopathy: The Complexity of a Diverse Genetic Architecture. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(9):531-47. doi: 10.1038/nrcardio.2013.105.
42. Zhang J, Kumar A, Stalker HJ, Virdi C, Ferrans VJ, Horiba K, et al. Clinical and Molecular Studies of a Large Family with Desmin-associated Restrictive Cardiomyopathy. *Clin Genet*. 2001;59(4):248-56. doi: 10.1034/j.1399-0004.2001.590406.x.
43. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations are Associated with High-risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2440-51. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.927.
44. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2533-46. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.081.
45. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a Revised Definition of Dilated Cardiomyopathy, Hypokinetic

- Non-dilated Cardiomyopathy, and its Implications for Clinical Practice: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
46. Marrow BA, Cook SA, Prasad SK, McCann GP. Emerging Techniques for Risk Stratification in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1196-207. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.058.
 47. Hänselmann A, Veltmann C, Bauersachs J, Berliner D. Dilated Cardiomyopathies and Non-compaction Cardiomyopathy. *Herz*. 2020;45(3):212-20. doi: 10.1007/s00059-020-04903-5.
 48. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res*. 2017;121(7):731-48. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
 49. Gerull B, Brodehl A. Insights Into Genetics and Pathophysiology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(6):378-90. doi: 10.1007/s11897-021-00532-z.
 50. Karmouch J, Protonotarios A, Syrris P. Genetic Basis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(3):276-81. doi: 10.1097/HCO.0000000000000509.
 51. Castrichini M, Eldemire R, Groves DW, Taylor MR, Miyamoto S, Mestroni L. Clinical and Genetic Features of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Diagnosis, Management and the Heart Failure Perspective. *Prog Pediatr Cardiol*. 2021;63:101459. doi: 10.1016/j.pppedcard.2021.101459.
 52. Dzung JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Heart*. 2012;98(21):1546-54. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301924.
 53. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LE, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
 54. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21. doi: 10.1016/j.tcm.2017.07.004.
 55. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
 56. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, Topkian R, Löscher WN, Grisold W. Hereditary Transthyretin-related Amyloidosis. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(2):92-105. doi: 10.1111/ane.13035.
 57. Yongsheng Z, Chong S, Bingyou L, Jianian H, Haofeng C, Chongbo Z, et al. Prevalence Estimation of ATTRv in China Based on Genetic Databases. *Front Genet*. 2023;14:1126836. doi: 10.3389/fgene.2023.1126836.
 58. Quarta CC, Kruger JL, Falk RH. Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(12):e178-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069195.
 59. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericson BG, Ikeda S, et al. Guideline of Transthyretin-Related Hereditary Amyloidosis for Clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
 60. Merino-Merino AM, Labrador-Gomez J, Sanchez-Corral E, Delgado-Lopez PD, Perez-Rivera JA. Utility of Genetic Testing in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Brief Review. *Biomedicine*. 2023;12(1):25. doi: 10.3390/biomedicine12010025.
 61. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 in Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(6):493-502. doi: 10.1056/NEJMoa2107454.
 62. Sethi Y, Mahtani AU, Khehra N, Padda I, Patel N, Sebastian SA, et al. Gene Editing as the Future of Cardiac Amyloidosis Therapeutics. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101741. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101741.
 63. Cimiotti D, Budde H, Hassoun R, Jaquet K. Genetic Restrictive Cardiomyopathy: Causes and Consequences-an Integrative Approach. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):558. doi: 10.3390/ijms22020558.
 64. Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H. Genetic Cardiomyopathies Causing Heart Failure. *Circ Res*. 2013;113(6):660-75. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300282.
 65. Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, Palomo J, Marzoa-Rivas R, Perez-Villa F, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy is Primarily a Genetic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):3021-3. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.024.
 66. Landstrom AP, Dobrev D, Wehrens XHT. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias. *Circ Res*. 2017;120(12):1969-93. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310083.
 67. Mogensen J, Hey T, Lambrecht S. A Systematic Review of Phenotypic Features Associated with Cardiac Troponin I Mutations in Hereditary Cardiomyopathies. *Can J Cardiol*. 2015;31(11):1377-85. doi: 10.1016/j.cjca.2015.06.015.
 68. Menon SC, Michels VV, Pellikka PA, Ballew JD, Karst ML, Herron KJ, et al. Cardiac Troponin T Mutation in Familial Cardiomyopathy with Variable Remodeling and Restrictive Physiology. *Clin Genet*. 2008;74(5):445-54. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01062.x.
 69. Mogensen J, Murphy RT, Kubo T, Bahl A, Moon JC, Klausen IC, et al. Frequency and Clinical Expression of Cardiac Troponin I Mutations in 748 Consecutive Families with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2315-25. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.088.
 70. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373(9671):1289-300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60256-7.
 71. Hoorntje ET, Te Rijdt WP, James CA, Pilichou K, Basso C, Judge DP, et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Pathology, Genetics, and Concepts in Pathogenesis. *Cardiovasc Res*. 2017;113(12):1521-31. doi: 10.1093/cvr/cvx150.
 72. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(1):61-72. doi: 10.1056/NEJMra1509267.
 73. Lazzarini E, Jongbloed JD, Pilichou K, Thiene G, Basso C, Bikker H, et al. The ARVD/C Genetic Variants Database: 2014 Update. *Hum Mutat*. 2015;36(4):403-10. doi: 10.1002/humu.22765.
 74. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, et al. Impact of Genotype on Clinical Course in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/cardiomyopathy-Associated Mutation Carriers. *Eur Heart J*. 2015;36(14):847-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu509.
 75. Xu Z, Zhu W, Wang C, Huang L, Zhou Q, Hu J, et al. Genotype-phenotype Relationship in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Caused by Desmosomal Gene Mutations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:41387. doi: 10.1038/srep41387.
 76. Rigato I, Baucé B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, et al. Compound and Digenic Heterozygosity Predicts Lifetime Arrhythmic Outcome and Sudden Cardiac Death in Desmosomal Gene-related Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(6):533-42. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000288.

