

Importância do Teste Genético na Miocardiopatia Dilatada: Aplicações e Desafios na Prática Clínica

Importance of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy: Applications and Challenges in Clinical Practice

Arsonval Lamounier Júnior,^{1,2} Filipe Ferrari,^{3,4} Renato Max,⁵ Luiz Eduardo Fonteles Ritt,^{6,7} Ricardo Stein^{3,4}

Health in Code S.L., Scientific Department,¹ A Coruña – Espanha

Universidade da Coruña, GRINCAR (Cardiovascular Research Group),² A Coruña – Espanha

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício (CardioEx) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Universitário Onofre Lopes,⁵ Natal, RN – Brasil

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,⁶ Salvador, BA – Brasil

Hospital Córdio Pulmonar,⁷ Salvador, BA – Brasil

Resumo

A miocardiopatia dilatada (MCD) é uma síndrome caracterizada por dilatação ventricular esquerda e disfunção contrátil, sendo considerada a causa mais comum de insuficiência cardíaca em adultos jovens. O uso do sequenciamento de nova geração tem contribuído com a descoberta de uma grande quantidade de dados genômicos relacionados à MCD, identificando mutações que envolvem genes que codificam proteínas do citoesqueleto, sarcômero e canais iônicos, os quais são responsáveis por aproximadamente 40% dos casos classificados como MCD idiopática. Nesse cenário, geneticistas e especialistas em genética cardiovascular passaram a atuar em conjunto, agregando conhecimento e estabelecendo diagnósticos mais precisos. No entanto, é fundamental interpretar corretamente os resultados genéticos, sendo necessário criar e fomentar equipes multidisciplinares dedicadas à gestão e análise das informações coletadas. Nesta revisão, abordamos os fatores genéticos associados à MCD, aspectos prognósticos, além de discutirmos como o emprego dos testes genéticos, quando bem indicados, pode ser útil na tomada de decisão na prática clínica dos cardiologistas.

Introdução

As miocardiopatias primárias (MCP) são um grupo heterogêneo de doenças predominantemente genéticas que podem apresentar alterações estruturais e funcionais patológicas do miocárdio.¹⁻³ Estas doenças evoluem para insuficiência cardíaca (IC) com frequência, sendo a

miocardiopatia dilatada (MCD) a principal indicação de transplante cardíaco (TxC).³ Atualmente, estima-se que a prevalência da MCD idiopática seja em torno de 1 caso para cada 2.500 indivíduos, mas autores como Hershberger et al.,⁴ descrevem uma frequência dez vezes maior.⁴ Particularmente nas últimas duas décadas obteve-se maior compreensão sobre a etiologia e o curso clínico de muitas destas doenças.^{5,6} Este cenário foi proporcionado por avanços substanciais no emprego do diagnóstico genético em serviços de miocardiopatia e centros de pesquisa por todo o mundo.

Tradicionalmente, a MCD é definida como dilatação do ventrículo esquerdo (VE) ou de ambos, com consequente prejuízo no desempenho contrátil do músculo cardíaco, na ausência de condições anormais de sobrecarga e/ou doença isquêmica do coração.⁴⁻⁶ Entretanto, essa síndrome pode englobar uma diversidade de distúrbios genéticos e adquiridos que podem se expressar mais ou menos com o passar dos anos. Nesse particular, alguns indivíduos portadores de mutações e também diagnosticados em estágios iniciais de MCD podem apresentar fenótipos intermediários que não atendem às clássicas definições da doença, criando, assim, limitações que dificultam o diagnóstico.^{2,4} Por esta razão, a reformulação de alguns conceitos que definem subgrupos de pacientes com esta síndrome torna-se importante, como é o caso da MCP hipocinética não dilatada,² onde a disfunção sistólica pode não estar associada à dilatação do VE.

De fato, a heterogeneidade clínica observada é em parte reflexo dos diversos genes relacionados às proteínas do sarcômero, citoesqueleto, uniões intercelulares, membrana celular e canais iônicos (Tabela 1),^{2,4,7,8} que têm sido associados à MCD. Muitos destes genes também estão associados a outras formas de MCP (não compactada, arritmogênica, hipertrófica e restritiva), sendo distinta a prevalência de variantes patogênicas em cada um destes genes.^{4,7} Mutações com potencial patogênico são identificadas em até 40% dos casos descritos como MCD idiopática, dependendo da coorte.^{9,10} Inclusive, tem sido sugerido que a rentabilidade do estudo genético seria maior em coortes de pacientes com MCD dita idiopática já em lista de TxC, podendo alcançar os 70%.^{11,12}

Há cerca de 10 anos, diretrizes estabeleceram critérios para a utilização dos testes genéticos na MCD.⁹ Estes, por

Palavras-chave

Cardiomiopatia Dilatada/genética, Disfunção Ventricular Esquerda, Insuficiência Cardíaca, Testes Genéticos/métodos, Transplante de Coração

Correspondência: Ricardo Stein •

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Rua João Caetano, 20 Apt 402.

CEP 90040-060, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: rstein@cardiol.br

Artigo recebido em 13/01/2019, revisado em 13/03/2019, aceito em 10/04/2019

DOI: 10.5935/abc.20190144

Tabela 1 – Principais genes associados à miocardiopatia dilatada

Gene	Proteína	Contribuição estimada	Associação com outras Miocardiopatias	Outros fenótipos	Herança	Nível de evidência*
Sarcômero						
TTN	Titina	18-25%	MNC	Miopatias	AD	1
TNNT2	Troponina T tipo 2	2-3%	MCH, MCN	-	AD	1
TNNI3	Troponina tipo I3	1-2%	MCH, MCR	-	AR	1
TPM1	Tropomiosina 1	1-2%	MCH, MNC	Doença cardíaca congênita	AD	1
MYH7	Miosina-7 (cadeia pesada de β-miosina)	3-5%	MCH, MNC	Miopatias	AD	1
MYBPC3	Proteína C de ligação de miosina cardíaca	2%	MCH, MNC	-	AD	1
BAG3	BCL-2 associada ao athanogene 3	2%	-	Miopatiomiofibrilar	AD	1
ACTC1	Actina cardíaca	<1%	MCH, MNC	-	AD	1
Citoesqueleto						
ACTN2	α-actinina 2	< 1%	MCH	Doença cardíaca congênita	AD	2
FLNC	Filamina C	2.2%	MCH, MCR	-		1
LDB3	Proteína 3 de ligação ao domínio LIM	<1%	ND	Miopatiomiofibrilar	AD	2
ANKRD1	Domínio de repetição anquirin 1	< 1%	MCH	Doença cardíaca congênita	AD	3
VCL	Vinculina	1%	ND	-	AD	3
JUP	Placoglobina de junção	1 %	DAVD	Doença de Naxos	AD/AR	1
DMD	Distrofina	1%	ND	Distrofia muscular de Duchenne e Becker	Ligado ao X	1
DES	Desmina	1-2%	MCH, MCR	Miopatiomiofibrilar	AD	1
Membrana celular						
LMNA	Lamina A/C	5-10%	MCH	Miopatias musculares, lipodistrofias, progeria	AD	1
EMD	Emerina	ND	ND	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss	Ligada ao X	1
Canais iônicos						
SCN5A	Canal de sódio cardíaco	2-3%	MNC	Síndrome de Brugada/SQTL	AD	1
ABCC9	Canal de potássio sensível ao ATP	< 1%	-	Osteocondrodisplasia	AD	3
Desmosomo						
DSC2	Desmoscolina 2	1-2%	MCA	Ceratodermiapalmoplantar	AD	1
DSG2	Desmogleína 2	1-2%	MCA	-	AD/digênica	1
DSP	Desmoplaquina	3%	MCA	Síndrome de Carvajal	AR	1
PKP2	Placofilina 2	<5%	MCD	-	AD	1
Lisossomo						
LAMP2	Proteína de membrana associada ao lisossoma 2	4%	MCH	Doença de Danon	Ligada ao X	1
Reticulo Sarcoplasmático						
PNL	Fosfolambano	1%	MCH, MCA	-	AD	1
RYR2	Receptor 2 de rianodina	ND	-	TVPC	AD	2
RBM20	Proteína de ligação ao RNA 20	2%	MNC	-	AD	1

MCPs: miocardiopatias; MCH: miocardiopatia hipertrófica; MCR: miocardiopatia restritiva; MNC: miocardiopatia não-compactada; MCA: miocardiopatia arritmogênica; DAVD: displasia arritmogênica do ventrículo direito; TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica; SQTL: síndrome do QT longo; ND: Não disponível; AD: Autossômica dominante; AR: Autossômica recessiva. *Os genes foram classificados de acordo com três níveis. Nível 1: múltiplos estudos, variantes e famílias relacionados e cosegregação com doença estabelecida. Nível 2: único ou poucos estudos, variantes e famílias relacionados e cosegregação limitada observada. Nível 3: único ou poucos estudos, variantes e famílias relacionados e cosegregação não estabelecida.

sua vez, podem auxiliar no manejo de pacientes e de seus familiares, otimizando inclusive a estratificação de risco. Nesse âmbito, a avaliação clínica cuidadosa, assim como uma história familiar associada aos resultados genéticos, são pilares fundamentais. Assim sendo, o objetivo principal desta revisão é o de descrever aspectos clínicos e epidemiológicos das principais etiologias genéticas relacionadas ao espectro da MCD, uma vez que o emprego de testes moleculares no manejo de pacientes com esta doença ainda é uma realidade incipiente em nosso país.

Técnicas utilizadas para o diagnóstico genético na miocardiopatia dilatada

A utilização de plataformas de sequenciamento genético de nova geração (do inglês, "NGS") possibilitou duas abordagens diagnósticas na MCD:

1. O estudo *ampliado*: através do *exoma*, o qual aborda "todos" éxons e regiões flanqueantes do genoma humano, na qual, de fato, se considera somente aqueles genes para os quais já exista informação clínica correlacionada. A utilização do *exoma* vem sendo mais empregada em contextos de pesquisa clínica aplicada, resultando na descoberta de novos genes de possível associação com MCD.^{13,14} Estes "novos" genes, também são chamados de genes candidatos, pois sua patogenicidade é de menor grau ou mesmo incerta, o que resultaria em um maior número de variantes de significado clínico incerto;
2. O estudo *dirigido*: através de *painéis de NGS*, sendo constituído por um determinado número de genes para o qual existe maior evidência de sua associação causal com a MCD (Tabela 1).^{15,16} Aqui, o maior volume de casos já descritos com variantes patogênicas/possivelmente patogênicas nestes genes possibilita informação mais embasada para a tomada de decisão clínica.¹⁷ É importante enfatizar que a maioria das mutações descritas na MCD são restritas a uma única família, o que dificulta a interpretação dos dados genéticos. Portanto, características clínicas e integração da história familiar são necessárias para aperfeiçoar a tomada de decisão.¹⁷ Existe em torno de uma centena de genes associados à MCD, com diferentes níveis de evidência. Para muitas etiologias, é importante mencionar que a presença de uma variante genética nem sempre significa que a doença irá se desenvolver. Existem diferenças na penetrância (porcentagem de portadores que desenvolverão o fenótipo) entre os diferentes genes.¹⁸ Os genes mais documentados são listados na Tabela 1.

Nos últimos anos, o aumento expressivo da utilização de painéis de *NGS* permitiu a identificação de um número significativo de indivíduos portadores com variantes em um mesmo gene. Essa amostra populacional vem possibilitando descrições clínicas relevantes na MCD, como nos estudos mais recentes que abordaram diferentes genes (*TTN*, *LMNA*, *FLNC* ou *BAG3*).¹⁹⁻²¹ Nestes genes, a cosegregação de variantes genéticas como causa de MCD em múltiplas famílias foi demonstrada, assim como o crescente número de portadores identificados viabilizou análises de correlação genótipo-fenótipo sobre o prognóstico da doença.^{22,23}

De forma sucinta, o estudo genético, através das diferentes técnicas, pode auxiliar o cardiologista em três situações clínicas importantes:^{8-10,24,25}

1. No manejo familiar;
2. Na definição etiológica;
3. Na estratificação de risco.

Importância do rastreamento familiar na miocardiopatia dilatada

Ao se estudar uma coorte de pacientes em estágio avançado de IC encaminhados para TxC, se identificou que o diagnóstico da MCD familiar (MCDF) vinha sendo sistematicamente negligenciado.²⁶ O simples emprego do heredograma aumentou de 4,1% para 26% tal diagnóstico. Por sinal, em coortes prospectivas foi demonstrado que de 25 a 40% dos casos de MCD não isquêmica eram de fato de caráter familiar,^{9,24} chamando a atenção para o componente hereditário da síndrome, assim como para a importância da detecção precoce e tratamento dos familiares afetados. Neste contexto, a realização do heredograma com no mínimo três gerações, assim como a solicitação do teste genético na MCD, é fortemente recomendado.⁹

A identificação de uma variante patogênica/provavelmente patogênica em um caso índice (proband) permite que toda a família do paciente possa ser potencialmente beneficiada através do rastreamento genético em cascata (*screening* genético familiar).^{4,9} Isto é útil em casos onde somente a avaliação clínica não foi capaz de estabelecer o diagnóstico em um parente.^{2,4} Além disso, a identificação precoce de um familiar portador assintomático, ou em fase subclínica da doença, pode ser particularmente relevante quando o teste genético revela etiologias com maior potencial arritmogênico ou de evolução reconhecidamente mais célere.^{19,20} Mais ainda, nesse cenário seria possível instituir medidas para retardar a progressão da doença ou até mesmo de um desfecho súbito maligno. Por outro lado, o seguimento regular de familiares do caso índice que são identificados como não portadores de uma variante patogênica não é recomendado,⁹ o que evita gastos desnecessários de saúde, além do estresse psicológico do paciente/familiares.

Definição etiológica e prognóstico associado

Truncamento na Titina: Um marco no conhecimento sobre a genética na MCD foi o estudo de Herman et al.,¹¹ publicado em 2012. Nele, foram identificadas variantes do tipo truncamento da titina (vTTN) em 25% dos casos de MCDF e em 18% dos casos esporádicos. Estas prevalências foram obtidas através de três diferentes coortes, com frequência de vTTN entre 8 e 40%. Cabe salientar que frequência mais elevada foram observadas em sujeitos submetidos à TxC ou com disfunção sistólica grave.

Desde então, outros estudos buscaram conhecer a história natural da MCDF com base em portadores de pacientes com vTTN.^{24,27,28} Não foi observada diferença na incidência dos desfechos entre portadores afetados vs. não portadores,²⁷ assim como não houve diferença na fibrose mesocárdica entre estes grupos.²⁸ No entanto, homens afetados por vTTN manifestaram a doença em idades mais precoces (78% vs. 30% das mulheres aos 40 anos).²⁷ Outros autores identificaram que

afetados por vtTTN teriam desfecho mais precoce do que os não portadores, considerando morte por todas as causas, estar em lista de TxC e uso de dispositivo de assistência ventricular.²⁸ Nessa mesma linha, os portadores do sexo masculino apresentaram uma menor sobrevida (28% dos homens tiveram um evento cardiovascular até os 50 anos de idade vs. 8% das mulheres), considerando os desfechos morte por IC, TxC ou uso de dispositivo de assistência ventricular.²⁷

Em uma amostra robusta (n = 558) foi evidenciada uma elevada incidência de morte cardiovascular a partir dos 40 anos de idade em pacientes portadores de vtTTN.²⁹ Nestes pacientes foi maior a ocorrência de eventos cardiovasculares nos homens (1,25% vs. 0,75% ao ano; entre os 40-60 anos), sendo a morte súbita cardíaca o desfecho mais frequente. Por sua vez, diferentes publicações descrevem alta incidência de fibrilação atrial, assim como taquicardia ventricular sustentada e não sustentada, nesses pacientes.^{24,25,28,30}

Muito embora, segundo a literatura, a presença de vtTTN seja associada a um início precoce de manifestações arrítmicas, ainda não foi possível definir um fenótipo característico para esses pacientes, diferentemente do que ocorre com portadores de outras mutações em genes relacionados à MCD. Mais ainda, tem sido postulado que mutações do tipo vtTTN possam fazer parte de um substrato genético predisponente a diferentes tipos de MCPs (induzida por antracilinas, periparto e alcoólica).²⁷⁻²⁹ Por fim, pacientes com MCD por vtTTN teriam um curso clínico mais favorável e responderiam melhor à terapia medicamentosa quando comparados àqueles afetados por variantes na lamina (gene *LMNA*).³¹⁻³³

Lamina: Variantes patogênicas no gene *LMNA* produzem um fenótipo bem caracterizado de MCD associada a transtornos de condução/arritmias malignas, denominado cardiolaminopatias.³⁴ A expressão fenotípica se dá por distúrbio progressivo da condução atrioventricular, a qual geralmente precede a disfunção ventricular e/ou as arritmias ventriculares, embora possam ser identificadas arritmias ventriculares ou supraventriculares (em especial fibrilação atrial), como primeira manifestação.^{19,34} A idade de diagnóstico ocorre, em geral, após os 20 anos de idade com alta penetrância após os 40 anos (> 90%).³⁵ Uma vez manifestado os primeiros sintomas, as cardiolaminopatias podem evoluir com maior rapidez para estágios avançados de IC quando comparadas a outras etiologias de MCD primária.^{19,36} A prevalência de mutações no gene *LMNA* varia entre 5-10% em coortes de MCD e em torno de 2-5% em casos esporádicos, perfazendo até 30% dos casos de MCD associada a transtornos de condução/arritmias, sendo muito menos frequente em casos de MCD isolada (não arrítmica).^{34,35}

Entre 2013 e 2015, Hasselberg et al.,³⁷ identificaram prevalência de mutações no gene *LMNA* em torno de 6% em uma coorte de 79 jovens noruegueses com MCD. Nestes, houve necessidade de TxC em uma alta proporção dos portadores (19%). Em outro estudo 122 afetados foram seguidos por 7 anos. Entre eles, 27 evoluíram para MCD terminal ou para óbito. É digno de nota citar que nesta mesma coorte, os portadores assintomáticos apresentaram incidência anual de 9% de um evento cardíaco documentado ao longo de 4 anos de seguimento.¹⁹ Estes dados sugerem um prognóstico bastante desfavorável e de evolução mais

célere para TxC/óbito do que em MCD de outras etiologias.

Tais características clínicas e epidemiológicas corroboram com as recomendações para que o estudo genético seja realizado em pacientes com MCD não isquêmica, além de se considerar o implante precoce de cardiodesfibrilador (CDI) caso seja identificada uma variante patogênica no gene *LMNA* (Classe de Recomendação IIa, nível de evidência B).³⁸ Neste contexto e, com base em um estudo publicado em 2012 que arrolou 269 pacientes com cardiolaminopatia, o risco de eventos será maior quando no momento do diagnóstico o paciente apresenta dois ou mais destes critérios de risco: 1) taquicardia ventricular não sustentada; 2) fração de ejeção do VE < 45%; 3) sexo masculino; 4) variante do tipo truncamento.³⁹ Desde então, outros autores já propuseram que não apenas as variantes truncadas seriam relevantes, mas também variantes genéticas do tipo *missense*, as quais também seriam potencialmente malignas.⁴⁰ Por fim, ainda não disponível, um escore de risco para pacientes com MCD afetados por variantes na *LMNA* deverá ser publicado muito em breve. Nesse particular, esperamos que o mesmo aumente a precisão na estratificação de risco destes indivíduos.

Outros Genes: Mais frequentemente associadas à miocardiopatia hipertrófica (MCH), algumas mutações sarcoméricas também podem causar MCD.²⁵ Os genes sarcoméricos da cadeia pesada da beta miosina 7 (*MYH7*), *troponina T tipo 2 (TNNT2)* e *tropomiosina 1 (TPM1)* são aqueles que apresentam informação prognóstica associada. Dependendo da localização da variante genética no gene *MYH7*, a evolução pode ser particularmente grave, de forma similar ao que ocorre nos casos de MCD causadas pela *TNNT2*.²⁵ Mutações genéticas observadas na *TPM1* causam menos que 1% dos casos de MCD, mas correspondem a parcelas significativas dos casos pediátricos desta doença, nos quais o desfecho rápido para morte ou TxC não é incomum.²⁵ Uma metanálise composta por quase 8.100 pacientes avaliou a correlação genótipo-fenótipo na MCD para os genes *TTN* e *LMNA*, assim como para proteínas sarcoméricas como a proteína C de ligação à miosina (*MYBPC3*), *MYH7*, *TNNT2*, *troponina T tipo 13 (TNNI3)*, proteína 20 ligada ao RNA (*RBM20*) e fosfolambano (*PLN*).⁴¹ Maior frequência de TxC foi observado em portadores de mutações na *LMNA* (27%), percentual significativamente maior do que para mutações nos genes *RBM20* e *MYBPC3* (≈10% cada). Afetados do sexo masculino foram predominantes nos diferentes genes (79% no gene *MYBPC3* e 69% nos genes *LMNA* e *MYH7*), com proporção significativamente menor entre os portadores do gene *PLN* (46% homens).

Mais recentemente, os genes Filamina C (*FLNC*) e Chaperona Reguladora 3 (*BAG3*) tiveram sua história natural da doença bem caracterizada em publicações de alto impacto.^{20,21,42} O primeiro deles apresentou um perfil mais arritmogênico e o segundo um maior número de eventos relacionados à IC. Variantes tipo truncamento na *FLNC* foram identificadas cosegregando em 28 famílias afetadas com uma forma particular de MCP arritmogênica/dilatada.²⁰ Os achados clínicos mais prevalentes foram dilatação ventricular (68%), disfunção sistólica (46%) e fibrose miocárdica (67%). Arritmias ventriculares foram documentadas em 82% dos portadores e casos de morte súbita foram relatados em 21 das 28 famílias. Em torno de 95% dos portadores já expressavam o fenótipo

aos 40 anos de idade.²⁰ Outro estudo identificou variantes truncadas na *FLNC* em 2,2% dos pacientes com MCD, os quais apresentavam arritmias ventriculares e/ou morte súbita em 85% dos casos.⁴² O envolvimento adicional do coração direito foi relatado em 38% dos casos. Sendo assim, o implante precoce de CDI passou a ser considerado nestes pacientes, mesmo que os mesmos não preencham os critérios estabelecidos nas atuais diretrizes de MCD.^{9,20}

Nos últimos anos, diversos relatos isolados da identificação de variantes genéticas em *BAG3* foram descritos em famílias com MCD.⁴³⁻⁴⁷ De maior importância, o fenótipo associado ao gene foi melhor caracterizado com base em uma coorte de 129 portadores.¹⁹ Após seguimento médio de 38 meses, o número de portadores afetados com MCD subiu de 57% para 68%, representando 26% dos portadores, os quais apresentavam inicialmente fenótipo negativo, mas que acabaram por manifestar a doença. Considerando os portadores com idade acima dos 40 anos, 80% era fenótipo positivo. Nesta amostra, a incidência de eventos cardíacos nos portadores de variantes *BAG3* com MCD foi de 5,1% (desfechos: taquicardia ventricular sustentada, morte súbita, morte por IC, necessidade de dispositivo de assistência ventricular e TxC), com predomínio de eventos relacionados à IC em relação aos arritmicos. Durante o seguimento, os pacientes do sexo masculino, aqueles com deterioração da função sistólica e com aumento do diâmetro ventricular, foram os que apresentaram maior incidência de eventos.²¹ Diferentemente de mutações no gene da *FLNC* e com base nestes achados, variantes no gene *BAG3* não parecem estar relacionado a necessidade de implante precoce de CDI.

Heterogeneidade genética e sobreposição de fenótipos

Muitos dos genes descritos como patogênicos em pacientes com MCD são também associados ao desenvolvimento de outras formas de MCPs (Tabela 1). Este fato pode acarretar a presença de mais de um fenótipo no mesmo heredograma, ou de um fenótipo sobreposto em um mesmo indivíduo, como ocorre, por exemplo, entre a miocardiopatia não compactada (MCNC) e a MCD.^{48,49}

Em uma coorte de 95 pacientes com MCNC (68 indivíduos não relacionados e 27 parentes, 23% dos casos eram de MCNC familiar), uma variante genética foi identificada em 38% dos casos.⁴⁹ Os genes mais frequentes foram *TTN*, *LMNA* e *MYBPC3*, incluindo uma família afetada por mutação no gene *RBM20*. Nesta família, o caso índice foi transplantado aos 21 anos de idade (3 anos após o diagnóstico), havendo três gerações afetadas no lado materno. O número de eventos cardiovasculares maiores nesta coorte foi significativamente mais elevado nos pacientes com MCNC do que naqueles pareados com MCD não isquêmica de etiologia conhecida. Aproximadamente 10% dos pacientes afetados com MCNC evoluíram para TxC vs. 2,8% no grupo com MCD não isquêmica.⁴⁹ Em uma das famílias com MCNC desta coorte foi identificada uma variante no gene *MYH7*, a qual estava associada em diferentes estudos a uma forma de MCH de prognóstico reservado. Neste caso, embora os indivíduos afetados não preenchessem critérios definitivos para tal doença, foi detectado um aumento na espessura da parede miocárdica em vários deles.⁴⁹ Tal fato deve chamar a atenção do cardiologista para a heterogeneidade fenotípica

destas doenças, assim como a necessidade de se observar o que o diagnóstico etiológico pode representar para a história natural da doença.

Genes relacionados geralmente à miocardiopatia arritmogênica (MCA) podem produzir quadros clínicos indistinguíveis daqueles de MCD. Pacientes afetados por truncamentos nos genes da desmoplaquina (*DSP*) e da *FLNC*, por exemplo, podem ser acometidos por uma forma de MCA com envolvimento exclusivo do VE.^{20,50,51} Existe na literatura diversos relatos de pessoas com MCD afetadas por genes desmossômicos que não preenchem nenhum (ou somente alguns) dos critérios diagnósticos para displasia arritmogênica do ventrículo direito.⁵⁰⁻⁵²

Em estudo que contou com 89 pacientes não relacionados, todos com MCD em fase terminal submetidos ao TxC, o *screening* genético dos cinco genes desmossomais mais comuns (*PKP2*, *DSP*, *JUP*, *DSC2*, *DSG2*) identificou variantes genéticas em 18% deles.⁵¹ O estudo genético dos familiares identificou outros 38 portadores, incluindo casos de MCD ainda em fase subclínica. A análise histopatológica dos corações explantados mostrou infiltração fibro-adiposa, a qual ocorreu em alguns casos no ventrículo direito, em outros no esquerdo, assim como situações nas quais não se observaram lesões fibro-adiposas.⁵²

Considerações finais

Diante do exposto, é possível concluir que as MCPs, particularmente a forma dilatada, refletem uma síndrome complexa e de alta heterogeneidade, o que impõe desafios quanto ao seu diagnóstico, prognóstico e tratamento. Neste cenário, o diagnóstico molecular através do NGS torna-se uma ferramenta bastante útil na prática do cardiologista. Embora ainda incipiente no Brasil, o uso da genética em serviços de MCD e TxC deve ser considerada, pois o diagnóstico etiológico permite, em muitos casos, um manejo clínico e estratificação de risco mais assertivos. Mais ainda, o rastreamento clínico e genético em familiares é de certa forma negligenciado, apesar de ser uma conduta recomendada. Sendo assim, nos parece que os serviços de MCPs e de TxC no Brasil, assim como os grupos de pesquisa relacionados, discutam o tema de forma mais incisiva, com o intuito de divulgar o conhecimento atual, tanto aos profissionais de saúde quanto à sociedade. Apesar dos potenciais benefícios, as limitações dos testes genéticos não devem ser omitidas. O teste genético deve ser preferencialmente empregado em um contexto de aconselhamento genético multidisciplinar, com orientação pré e pós-teste sobre características do método empregado e possíveis repercussões do resultado genético sobre o paciente e sua família. É fundamental discutir questões associadas à penetrância associada a cada variante genética e aspectos relacionados à expressividade clínica variável, o que pode determinar que a doença não se manifeste da mesma forma em todos os portadores da família.⁵³

Por fim, ilustramos o presente artigo com um caso clínico ocorrido no Brasil, nos quais a utilização do teste genético fez parte da propedêutica clínica:

Caso clínico: Paciente de 30 anos, sexo masculino, hospitalizado devido IC descompensada (classe funcional

NYHA III). Diagnóstico de MCD há um ano após quadro de palpitações eventuais. Depois de ampla investigação propedêutica à época, realizou ressonância cardíaca que evidenciou hipocinesia difusa, disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção do VE de 46%), além de fibrose meso-epicárdica de forma difusa (Figura 1). A evolução clínica rápida foi sugerida a partir de ecocardiograma normal realizado há dois anos, quando comparado a um ecocardiograma desta internação (fração de ejeção do VE de 32%), diâmetros sistólico e diastólico de 49 e 58 mm, respectivamente, com átrio esquerdo apresentando diâmetro de 44 mm. O paciente apresentava fibrilação atrial e realizou cineangiocoronariografia que não evidenciou coronariopatia de qualquer natureza. Considerando a gravidade do caso e uma história familiar positiva de morte súbita (Figura 2), foi solicitado estudo genético através de um painel para MCD (NGS), tendo sido identificada a variante p.Leu176Pro no gene *LMNA*, esclarecendo a etiologia da doença nesta família. Diante do histórico familiar e da mutação encontrada foi implantado um CDI para prevenção primária, apesar da fração de ejeção > 30%. Conforme descrito na literatura, a cardiomiopatia não respondeu adequadamente ao tratamento clínico otimizado e mostrou evolução célere para TxC. Após um ano o paciente evoluiu com anasarca. Uma nova internação foi necessária e o uso de drogas inotrópicas positivas intravenosas foi instituído. TxC foi realizado dois meses após. Os filhos do paciente eram duas crianças aparentemente saudáveis, menores de 10 anos de idade. Como a idade média de diagnóstico nos portadores do gene *LMNA* é mais tardia (a partir da terceira década de vida), a conduta seguiu recomendações éticas para o teste genético em menores, sendo respeitada a idade apropriada para aconselhamento genético.⁵⁴

Entretanto, é importante mencionar que já foi relatado casos de crianças afetadas por variantes no gene *LMNA*, fato esse que poderia questionar a conduta vigente que é expectante em filhos pequenos de pacientes com cardiomiopatias.⁵⁵

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lamounier Júnior A, Stein R; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Lamounier Júnior A, Ferrari F, Stein R; Obtenção de financiamento: Stein R; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lamounier Júnior A, Ferrari F, Max R, Ritt LEF, Stein R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Filipe Ferrari pelo Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

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

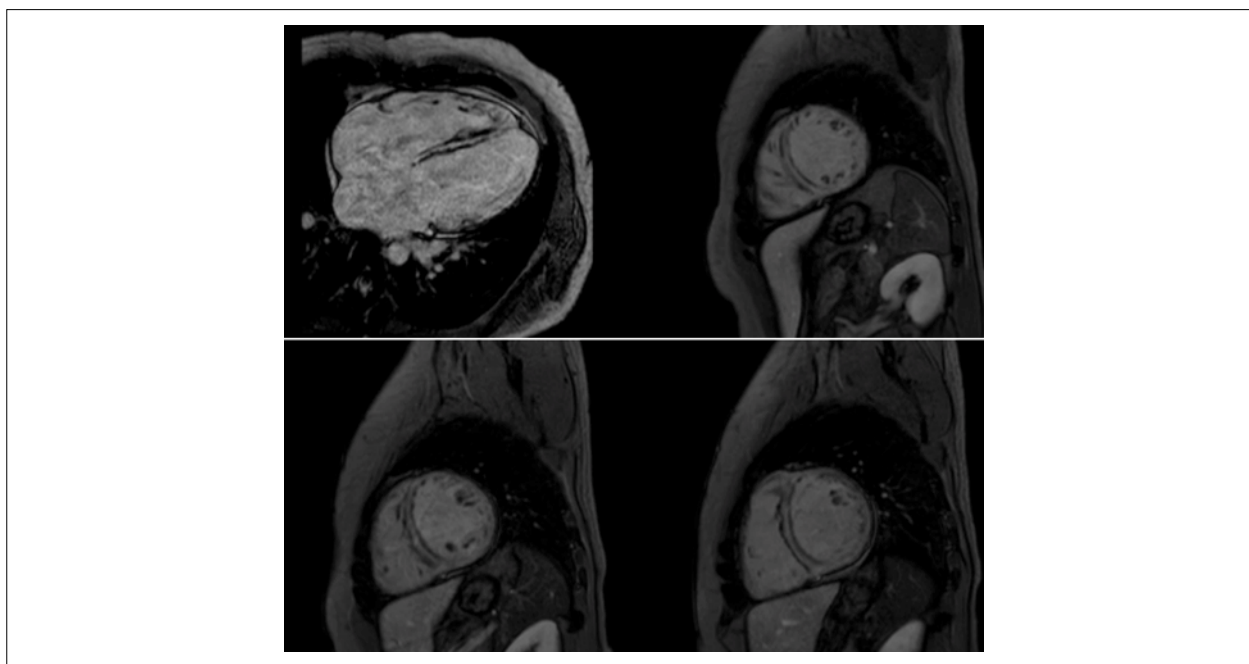


Figura 1 – Ressonância magnética do coração mostrando extensa e difusa área de fibrose no mesocárdio.

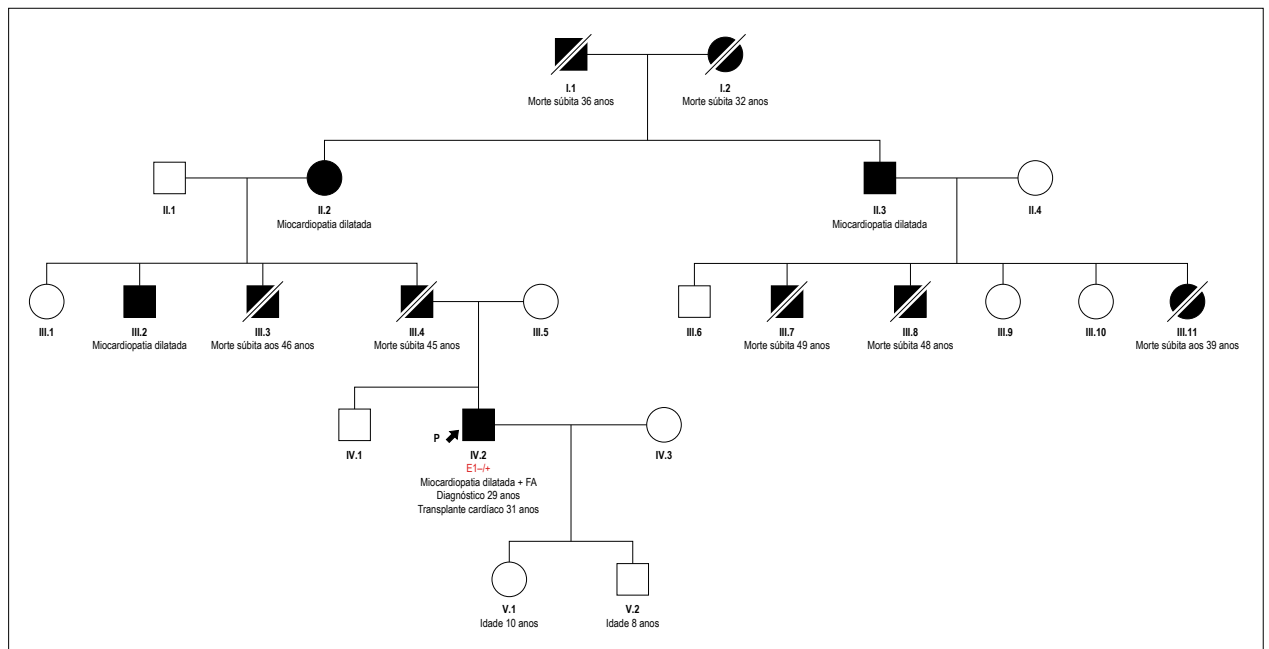


Figura 2 – Heredograma do caso índice, mostrando acometimento em parentes de primeiro, segundo e terceiro grau. FA: fibrilação atrial.

Referências

- Weber R, Kantor P, Chitayat D, Friedberg MK, Golding F, Mertens L, et al. Spectrum and outcome of primary cardiomyopathies diagnosed during fetal life. *JACC Heart Fail.* 2014;2(4):403-11.
- 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 Jun 14;37(23):1850-8.
- Bakalakis A, Ritsatos K, Anastasakis A. Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy Beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view. *Hellenic J Cardiol.* 2018 May 25. pii: S1109-9666(17)30370-6.
- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(9):531-47.
- Dadson K, Hauck L, Billia F. Molecular mechanisms in cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(13):1375-92.
- Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):228-39.
- Hershberger RE, Cowan J, Morales A, Siegfried JD. Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2009;2(3):253-61.
- Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, Lakdawala NK, Funke BH. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn.* 2013 Mar;15(2):158-70.
- 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 May;24(5):281-302.
- Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Genetic counseling 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.
- 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.
- Cuenca S, Ruiz-Cano MJ, Gimeno-Blanes JR, Jurado A, Salas C, Gomez-Diaz I, et al. Inherited Cardiac Diseases Program of the Spanish Cardiovascular Research Network (Red Investigación Cardiovascular). Genetic basis of familial dilated cardiomyopathy patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(5):625-35.
- Zhang SB, Liu YX, Fan LL, Huang H, Li JJ, Jin JY, Xiang R. A novel heterozygous variant p.(Trp538Arg) of SYNM is identified by whole-exome sequencing in a Chinese family with dilated cardiomyopathy. *Ann Hum Genet.* 2019;83(2):95-9.
- Xu YJ, Wang ZS, Yang CX, Di RM, Qiao Q, Li XM, Gu JN, et al. Identification and Functional Characterization of an ISL1 Mutation Predisposing to Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018 Dec 10;13(2) doi 10.1007/s12265-018-9851-8.
- Forleo C, D'Erchia AM, Sorrentino S, Manzari C, Chiara M, Iacoviello M, et al. Targeted next-generation sequencing detects novel gene-phenotype associations and expands the mutational spectrum in cardiomyopathies. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181842.
- Minoche AE, Horvat C, Johnson R, Gayevskiy V, Morton SU, Drew AP, et al. Genome sequencing as a first-line genetic test in familial dilated cardiomyopathy. *Genet Med.* 2019;21(3):650-62.
- Park HY. Hereditary Dilated Cardiomyopathy: Recent Advances in Genetic Diagnostics. *Korean Circ J.* 2017;47(3):291-8.
- Stein R, Trujillo JP, Silveira AD, Júnior AL, Iglesias LM. Avaliação Genética, Estudo Familiar e Exercício. *Arq Bras Cardiol.* 2017; [online].ahead print, PP0-0.
- Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, et al. Long-term arrhythmic and non arrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2299-307.

20. 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.
21. Domínguez F, Cuenca S, Bilińska Z, Toro R, Villard E, Barriales-Villa R, et al. European Genetic Cardiomyopathies Initiative Investigators. Dilated Cardiomyopathy Due to BLC2-Associated Athanogene 3 (BAG3) Mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2471-81.
22. Tayal U, Prasad S, Cook SA. Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure. *Genome Med*. 2017;9(1):20.
23. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res*. 2017;121(7):731-48.
24. Ware JS, Cook SA. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):241-52.
25. Peña-Peña ML, Monserrat L. Papel de la genética en la estratificación del riesgo de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(4):277-362.
26. 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.
27. Franaszczuk M, Chmielewski P, Truszkowska G, Stawinski P, Michalak E, Ryzanicz M, et al. Titin Truncating Variants in Dilated Cardiomyopathy – Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. *PLoSOne*. 2017;12(1):e0169007.
28. Roberts AM, Ware JS, Herman DS, Schafer S, Baksi J, Bick AG, et al. Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(270):270ra6.
29. Cicerchia MN, Pena Pena ML, Salazar Mendiguchia J, Ochoa J, Lamounier Jr A, Trujillo JP. Prognostic implications of pathogenic truncating variants in the TTN gene. *Eur Heart J*. 2018;39(Suppl 1):875.
30. Tayal U, Newsome S, Buchan R, Whiffin N, Walsh R, Barton PJ, et al. Truncating variants in titin independently predicts early arrhythmias in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2466-8.
31. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016;374(3):233-41.
32. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, Vink A, Dooijes D, Baars HF, et al. Truncating Titin (TTN) Variants in Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2017;23(6):476-9.
33. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchía J, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2293-302.
34. Captur G, Arbustini E, Bonne G, Syrris P, Mills K, Wahbi K, et al. Lamin and the heart. *Heart*. 2018;104(6):468-79.
35. Peretto G, Sala S, Benedetti S, Di Resta C, Gigli L, Ferrari M, Della Bella P. Updated clinical overview on cardiac laminopathies: an electrical and mechanical disease. *Nucleus*. 2018;9(1):380-91.
36. Ito M, Nomura S. Cardiomyopathy with LMNA Mutation. *International Heart J*. 2018;59(3):462-4.
37. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J*. 2018;39(10):853-60.
38. 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.
39. Charron P, Arbustini E, Bonne G. What Should the Cardiologist know about Lamin Disease? *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2012;1(1):22-8.
40. Captur G, Arbustini E, Syrris P, Radenkovic D, O'Brien B, McKenna WJ, et al. Lamin mutation location predicts cardiac phenotype severity: combined analysis of the published literature. *Open Heart*. 2018;5(2):e000915.
41. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, Lai A, Haas J, Holzer DB, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(2):127-39.
42. Begay RL, Graw SL, Sinagra G, Asimaki A, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Filamin C Truncation Mutations Are Associated With Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):504-14.
43. Norton N, Li D, Rieder MJ, Siegfried JD, Rampersaud E, Züchner S et al. Genome-wide studies of copy number variation and exome sequencing identify rare variants in BAG3 as a cause of dilated cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2011;88(3):273-82.
44. 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.
45. Chami N, Tadros R, Lemarbre F, Lo KS, Beaudoin M, Robb L, et al. Non sense mutations in BAG3 are associated with early-onset dilated cardiomyopathy in French Canadians. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1655-61.
46. Toro R, Pérez-Serra A, Campuzano O, Moncayo-Arlandi J, Allegue C, Iglesias A, et al. Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Frameshift in the BAG3 Gene. *PLoSOne*. 2016;11(7):e0158730.
47. Rafiq MA, Chaudhry A, Care M, Spears DA, Morel CF, Hamilton RM. Whole exome sequencing identified 1 base pair deletion in BCL2-associated athanogene 3 (BAG3) gene associated with severe dilated cardiomyopathy (DCM) requiring heart transplant in multiple family members. *Am J Med Genet A*. 2017;173(3):699-705.
48. Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular non compaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):50-4.
49. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3449-60.
50. López-Ayala JM, Gómez-Milanés I, Sánchez Muñoz JJ, Ruiz-Espejo F, Ortíz M, González-Carrillo J, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: characterizing a phenotype. *Europace*. 2014;16(12):1838-46.
51. Groeneweg JA, van der Zwaag PA, Jongbloed JD, Cox MC, Vreker A, de Boer RA, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy in a large family: associated desmosomal or non-desmosomal genotype? *Heart Rhythm*. 2013;10(4):548-59.
52. Garcia-Pavia P, Syrris P, Salas C, Evans A, Mirelis JG, Cobo-Marcos M, et al. Desmosomal protein gene mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation: a clinic pathological study. *Heart*. 2011;97(21):1744-52.
53. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):969-81.
54. Girolami F, Frisso G, Benelli M, Crotti L, Iacone M, Mango R, et al. Contemporary genetic testing in inherited cardiac disease: tools, ethical issues, and clinical applications. *T Cardiovasc Med(Hagerstown)*. 2018;19(1):1-11
55. Van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)*. 2005;83(1):79-83.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons