

Pesquisa de Marcadores para os Genes da Cadeia Pesada da β -Miosina Cardíaca e da Proteína C de Ligação à Miosina em Familiares de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica

Research of Markers for the Genes of the Heavy Chain of Cardiac β -Myosin and Myosin Binding Protein C in Relatives of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Adriana Paula Tirone, Edmundo Arteaga, Alexandre da Costa Pereira, José Eduardo Krieger, Paula de Cássia Buck, Barbara Maria Ianni, Charles Mady

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP - São Paulo, SP

Objetivo

Estudar os marcadores moleculares para os genes da cadeia pesada da beta-miosina cardíaca e da proteína-C de ligação à miosina em familiares de portadores de cardiomiopatia hipertrófica.

Métodos

Foram estudadas 12 famílias que realizaram anamnese, exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma e coleta de sangue para o estudo genético através da reação em cadeia da polimerase.

Resultados

Dos 227 familiares 25% eram acometidos, sendo 51% do sexo masculino com idade média de 35 ± 19 (2 a 95) anos. A análise genética mostrou ligação com o gene da β -miosina cardíaca em uma família e, em outra, ligação com o gene da proteína C de ligação à miosina. Em cinco famílias foram excluídas ligações com os dois genes; em duas, a ligação com o gene da proteína C de ligação à miosina, porém para o gene da β -miosina os resultados foram inconclusivos; em duas famílias os resultados foram inconclusivos para os dois genes e em uma foi excluída ligação para o gene da β -miosina mas ficou inconclusivo para o gene da proteína C de ligação à miosina.

Conclusão

Em nosso meio, talvez predominem outros genes que não aqueles descritos na literatura, ou que existam outras diferenças genéticas relacionadas com a origem de nossa população e/ou fatores ambientais.

Palavras-chave

cardiomiopatia hipertrófica, mutação, beta-miosina, gene da proteína C de ligação à miosina, genética

Objective

To study the molecular markers for the genes of the heavy chain of cardiac beta-myosin and the myosin binding protein C in relatives of carriers of hypertrophic cardiomyopathy.

Methods

Twelve families who had anamnesis, physical exam, electrocardiogram, echocardiogram and blood collection for the genetic study through the chain reaction of polymerase.

Results

From the 227 relatives, 25% were ill-taken, with 51% men, with an average age of 35 ± 19 (2 to 95) years old. The genetic analysis showed a connection with the gene of the cardiac β -myosin in a family and, in another, a connection with the gene of the myosin-binding protein C. In five families, the connections with the two genes were excluded; in two, the connection with the gene of the myosin-binding protein C, but for the β -myosin gene the results were non-conclusive; in two families, the results were non-conclusive for both genes and in one the connection for the β -myosin gene was excluded. The results were non-conclusive for the gene of the myosin-binding protein C.

Conclusion

In our environment, other genes, different from those described in the literature, may prevail, or there are other genetic differences related to the origin of our population and/or environmental factors.

Key words

hypertrophic cardiomyopathy, mutation, β -myosin, gene of the myosin-binding protein C, genetics

A cardiomiopatia hipertrófica é doença cardíaca primária, caracterizada por hipertrofia do ventrículo esquerdo, sem dilatação, na ausência de qualquer outra doença cardíaca ou sistêmica que possa levar a hipertrofia miocárdica¹. A prevalência estimada da doença na população geral é de cerca de 0,2% (1:500) e de 0,5% entre os portadores de cardiopatia². A mortalidade anual descrita em centros de referência (pacientes selecionados) é de 3% a 4% nos adultos e de 6% em crianças, substancialmente maior do que em pacientes não selecionados (0,5% a 1%)^{3,4}. É causada por mutações em genes codificadores para proteínas do sarcômero cardíaco e transmitida de forma autossômica dominante em 50% a 60% dos casos^{5,6}. Desde 1989, quando foi demonstrado pela primeira vez um gene relacionado à doença, foram descritas cerca de 270 mutações, a maioria do tipo *missense* (troca de um simples aminoácido por outro na cadeia da proteína), em dez genes que codificam proteínas do sarcômero cardíaco⁷⁻¹⁰ com funções regulatórias, estruturais e contráteis. Os genes mutantes da cadeia pesada da β -miosina cardíaca, da proteína C de ligação à miosina e da troponina T respondem por mais de 50% dos casos; os demais genes são afetados mais raramente. Recentemente, foram descritas mutações em dois genes que codificam proteínas não pertencentes ao sarcômero, de ocorrência infrequente. Alterações no DNA mitocondrial também estão sendo associadas à cardiomiopatia hipertrófica⁷.

Morte súbita pode ocorrer em qualquer idade, embora seja mais comum entre 12 e 35 anos, sendo a cardiomiopatia hipertrófica considerada a causa mais frequente desse evento em atletas jovens. Pacientes com história familiar de morte súbita são considerados de maior risco e algumas mutações têm sido associadas a maior incidência desse desfecho^{1, 11-14}.

A identificação das mutações responsáveis pela cardiomiopatia hipertrófica constitui importante recurso diagnóstico, atualmente definido pelo ecocardiograma, que mostra a hipertrofia miocárdica (fenótipo). Porém, em muitos casos, isso pode não ser evidente até a puberdade. O diagnóstico genético é possível a qualquer tempo, independentemente dos sintomas ou da presença de hipertrofia do miocárdio, sendo útil na diferenciação entre cardiomiopatia hipertrófica e hipertrofia ventricular esquerda secundária à hipertensão arterial, assim como a hipertrofia do atleta, podendo fornecer informações prognósticas relativas à evolução e à morte súbita.

Assim, investigamos marcadores moleculares para os genes da cadeia pesada da β -miosina cardíaca e da proteína C de ligação à miosina (os mais frequentemente alterados) em familiares de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e avaliamos a incidência de indivíduos acometidos (fenótipo) nas famílias e sua relação com as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

Métodos

Dos 310 pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica em seguimento ambulatorial foram selecionadas, consecutivamente, 12 famílias com membros portadores da doença ou que relataram morte súbita em indivíduos jovens (idade < 40 anos). O diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica baseou-se nos achados ecocardiográficos de hipertrofia sem dilatação do ventrículo esquerdo, com espessamento da parede ventricular > 15 mm nos pacientes e > 13 mm em familiares, na ausência de outras causas de hipertrofia ventricular¹³.

Todos os componentes das famílias foram avaliados de forma ascendente, descendente e horizontal, sob o ponto de vista fenotípico, entre janeiro de 1999 e julho de 2001. Após explicação detalhada dos procedimentos necessários ao estudo, os participantes concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, de 10/10/96).

Os familiares foram convocados, elaborado o heredograma e cada indivíduo foi submetido a anamnese, exame físico, eletrocardiograma de repouso, ecocardiograma com Doppler e coleta de sangue para o estudo genético.

A anamnese e o exame físico foram realizados com ênfase nos sintomas e sinais: dispnéia, palpitações, dor torácica, síncope, frequência cardíaca, pressão arterial e presença de sopro sistólico na borda esternal baixa e na área mitral. Pela intensidade dos sintomas os pacientes foram classificados pelos critérios da *New York Heart Association* (NYHA).

O eletrocardiograma de repouso foi realizado nas 12 derivações clássicas, com ênfase nas variáveis: presença de fibrilação atrial, sobrecarga de átrio esquerdo e sobrecarga ventricular esquerda quando ≥ 5 pontos pelos critérios de Romhilt-Estes modificado^{15,16}.

O ecocardiograma com Doppler foi realizado para avaliação da estrutura e função das câmaras cardíacas (modo M, uni e bidimensional, análise espectral de fluxos cardíacos pelo Doppler pulsátil e contínuo), de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia^{17,18}. As variáveis ecocardiográficas estudadas foram: espessura do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, diâmetro máximo do átrio esquerdo, diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método do cubo e gradiente sistólico máximo na via de saída do ventrículo esquerdo. Foram utilizados os critérios de normalidade previamente estabelecidos para as medidas das dimensões ventriculares¹⁹. A fração de ejeção foi considerada normal para valores > 0,60. O gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo foi considerado significativo quando > 30 mmHg.

Para o estudo genético foi utilizada a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação das seqüências dos genes da cadeia pesada da β -miosina cardíaca (cromossomo 14) e da proteína C de ligação à miosina (cromossomo 11)²⁰. Foram utilizados dois pares de *primers* para o primeiro gene e 4 para o segundo. Após o término da reação as amostras do PCR foram analisadas por eletroforese em gel de poliacrilamida^{21, 22}.

Os dados são descritos utilizando média, desvio padrão (DP) e proporções. Utilizou-se o teste de associação pelo qui-quadrado para comparar a distribuição em relação ao sexo, entre os acometidos e os não acometidos. Na comparação entre as médias de espessura do septo e idade, entre os acometidos com e sem sintoma utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Resultados

Foram avaliados 227 indivíduos pertencentes a 12 famílias (idade média 26 ± 19 anos; variação: 1 a 95 anos), sendo 117 (51,5%) homens e 110 (48,5%) mulheres. O número de indivíduos acometidos foi de 57 (25%), sendo 29 (51%) do sexo masculino e 28 (49%) do feminino (idade média 35 ± 19 anos; varia-



ção: 2 a 95 anos). Do total de indivíduos acometidos, apenas seis não foram avaliados (falecidos) mas foram relatados porque, pelas informações dos familiares e de exames complementares fornecidos, houve certeza do seu acometimento.

Em relação ao sexo, não houve diferença significativa quando comparados os acometidos e os não acometidos, sendo que 48% eram mulheres em ambos os grupos ($p=0,90$). Também não se observou diferença significativa entre a espessura média do septo interventricular nos indivíduos acometidos com e sem sintomas ($p=0,57$). Não houve também variabilidade importante nas médias da espessura do septo entre as famílias, o mesmo acontecendo em relação à idade de início dos sintomas.

Família 1 - Foram estudadas três gerações com 22 indivíduos, sendo avaliados 19 (fig. 1). Três não foram avaliados pois haviam falecido. Relatos de familiares a respeito da presença da doença que causou o óbito eram confiáveis. Os familiares III.1 e III.10 tinham respectivamente, 16 e 21 anos, e faleceram após esforço físico (jogando futebol) e a familiar III.9 faleceu aos 19 anos durante o sono. No decorrer do estudo houve mais dois óbitos, num total de 5 (23%). Desses, 54% (12/22) apresentavam fenótipo da doença. Realizou-se estudo genético dos indivíduos acometidos evidenciando-se ligação com o gene da cadeia pesada da β -miosina.

Família 2 - Composta de 3 gerações com 9 indivíduos avaliados (fig. 2). Foi realizado estudo genético em todos os indivíduos da 2ª geração e o I.2. O indivíduo I.1 não foi contado pois não foi avaliado. Desses, 22% (2/9) tinham fenótipo da doença, sem ocorrência de óbito. A análise genética mostrou ligação com o gene da proteína C de ligação à miosina no cromossomo 11.

Família 3 - É um exemplo de resultado inconclusivo. Composta de 3 gerações com 13 indivíduos, 12 deles avaliados; um falecido, mas havia relato confiável de que era portador da doença, tendo evoluído para a forma dilatada, e falecido enquanto aguardava transplante cardíaco. Outra familiar, incluída no estudo, faleceu subitamente durante o sono. Um paciente havia sido submetido a miectomia e implante de marcapasso definitivo por bloqueio atrio-ventricular total e atualmente encontra-se em CF IV (NYHA), aguardando transplante cardíaco e outro foi submetido a implante te-

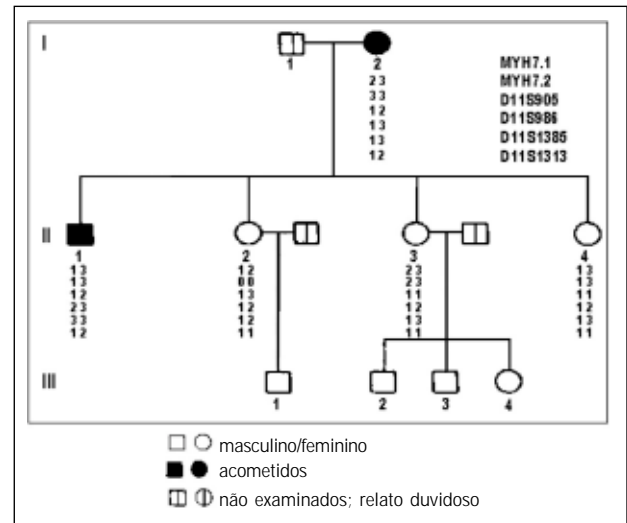


Fig. 2 - Heredograma mostrando os indivíduos acometidos e os marcadores utilizados para o gene da proteína C de ligação à miosina.

rapêutico de marcapasso para diminuir o gradiente na via de saída do ventrículo esquerdo. A porcentagem de indivíduos com o fenótipo foi de 46% (6/13) e de óbitos foi de 15% (2/13). A análise genética não mostrou ligação com o gene da proteína C de ligação à miosina e, para o gene da β -miosina, o resultado foi inconclusivo.

Família 12 - É um exemplo em que o estudo genético não mostrou ligação com nenhum dos dois genes. Foram estudadas quatro gerações, sendo avaliados 48 indivíduos. Um familiar não foi contado pois havia falecido e não havia relato confiável a respeito dele. Treze foram avaliados clinicamente, tendo sido realizados eletrocardiograma e coleta de sangue para o estudo genético; os ecocardiogramas não foram feitos por residirem em cidades do Nordeste, impossibilitando a realização destes exames *in loco*. A porcentagem de indivíduos com o fenótipo foi de 12,5% (6/48) e não ocorreram óbitos.

Os resultados do estudo genético estão no quadro I e na tabela I encontram-se as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos acometidos.

Discussão

Desde a confirmação da etiologia genética da cardiomiopatia hipertrofica, em 1989²⁰, muitos genes e numerosas mutações vêm sendo descritos como responsáveis pela doença e vem crescendo o interesse pelo estudo das famílias. Na literatura, a mutação tem sido relacionada à morte súbita (malignidade), a manifestação mais temível, com mecanismo não totalmente elucidado, ocorrendo geralmente em pacientes jovens.

Das 12 famílias estudadas com marcadores para os genes descritos, a família 1 teve ligação com o gene da β -miosina e a família 2, com o gene da proteína C de ligação à miosina. Nas famílias 4, 5, 9, 11 e 12 foram excluídos os dois genes e nas famílias 3 e 7 foi excluída a ligação com o gene da proteína C; o estudo foi inconclusivo para o gene da β -miosina. Na família 10 foi excluída a ligação com o gene da β -miosina; o estudo foi inconclusivo para o gene da proteína C. Nas famílias 6 e 8 os marcadores foram inconclusivos para os dois genes.

Nossos achados podem parecer diferentes dos da literatura,

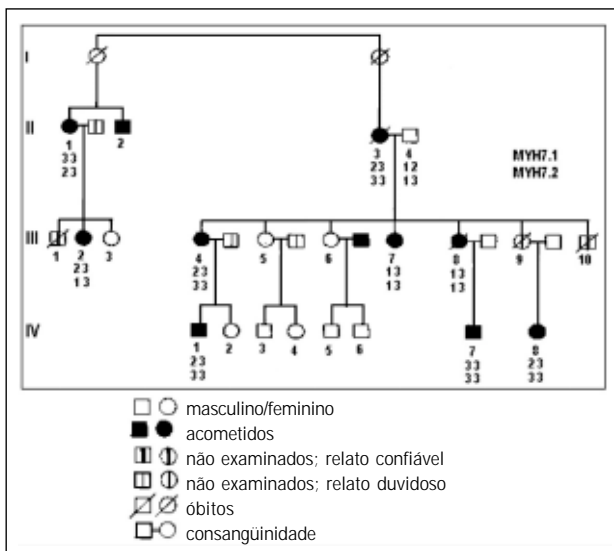


Fig. 1 - Heredograma mostrando os indivíduos acometidos e os marcadores utilizados para o gene da cadeia pesada da β -miosina.

Quadro I - Resultados do estudo genético		
Gene/Família	β -miosina	PTC de ligação
1	Ligação	-
2	-	ligação
3	Inconclusivo	excluído
4	Excluído	excluído
5	Excluído	excluído
6	Inconclusivo	inconclusivo
7	Inconclusivo	excluído
8	Inconclusivo	inconclusivo
9	Excluído	excluído
10	Excluído	inconclusivo
11	Excluído	excluído
12	Excluído	excluído

em que as alterações no gene da β -miosina ocorrem em 35% a 50% de todos os casos de CMH e o gene da proteína C de ligação à miosina vem logo em seguida, ocorrendo em 20% a 25%⁹. Podemos especular que, no Brasil, cuja população resulta da miscigenação de povos de vários continentes (Europa Ocidental, África e nativos) e que sofreu influências do meio ambiente, poderiam existir outras mutações com fenótipos diferentes dos já descritos na América do Norte, Europa e Japão e, por isso, a mortalidade em nosso meio seria menor que a descrita^{2, 23, 24}.

Por outro lado, se pensarmos que a etiologia genética da cardiomiopatia hipertrófica ocorre em 50% a 60% dos casos, que outros 40% a 50% não têm ainda etiologia definida^{5,6} e que em cinco famílias os resultados foram inconclusivos (significando poder existir ligação com um dos dois genes), nossos dados se aproximariam dos da literatura.

A família 1 mostrou ligação com o gene da β -miosina, 54% de acometidos e 23% de óbitos. Possivelmente terá, no seqüenciamento do gene, uma mutação maligna, talvez já descrita, como a Arg403Gln (na qual arginina foi trocada pela glicina na posição 403 da cadeia da proteína)^{14,25}, Arg719Trp²⁶ ou Arg453Cys^{14,25} cujos estudos mostram alta penetrância, início precoce dos sintomas, alta mortalidade em indivíduos jovens e alterações importantes ao eletro e ecocardiograma. Marian e Roberts²⁵ estudaram 14 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e mutação Arg403Gln, que tinham média da espessura septal de 18 mm, semelhante à média encontrada nesta família (17 mm). Talvez,

no seqüenciamento do gene encontremos uma nova mutação, ainda não descrita, mas com as mesmas características de malignidade. Outra característica importante, comprometendo ainda mais o prognóstico dessa família, é a existência de duas crianças acometidas (dois anos, septo = 21 mm e forma obstrutiva e outra com 11 anos). A literatura mostra pior prognóstico em crianças e adolescentes, com maior mortalidade que nos adultos³.

A família 2 mostrou ligação com o gene da proteína C, 22% de acometidos e nenhum óbito, parecendo ser uma mutação benigna. No entanto, a característica fundamental das mutações nesse gene é a penetrância reduzida até a 5ª década de vida, início tardio dos sintomas, menor hipertrofia ventricular e prognóstico favorável até 40 anos²⁷⁻³¹. Nessa família, observamos média de idade dos acometidos de 41 anos, todos assintomáticos, 50% com sobrecarga ventricular esquerda ao eletrocardiograma, coincidindo com a literatura. A média da espessura septal (19 mm), acima do que mostra a literatura (13 mm), pode ser explicada pelo seguinte fato: na literatura são relatados os portadores da mutação sem hipertrofia (genótipo sem fenótipo) e, em nossa série, consideramos como acometidos os com fenótipo. Estudos mostram que as mutações no gene da proteína C de ligação à miosina costumam ser mais benignas que as da β -miosina^{28,29}. No entanto, esta família deverá ser acompanhada, pois sabe-se que indivíduos aparentemente normais ao ecocardiograma podem desenvolver hipertrofia tardiamente, algumas vezes com mutações tão malignas quanto as da β -miosina²⁹.

A família 3 teve alta porcentagem de indivíduos acometidos (46%). Na 2ª geração houve acometimento de 100% e mortalidade global de 15%. Excluiu-se a ligação com o gene da proteína C, porém para a β -miosina o estudo foi inconclusivo (podendo estar ligado a esse gene), possivelmente porque a família tinha poucos componentes. No entanto, percebemos que as características são malignas, qualquer que seja a mutação, pois um indivíduo teve morte súbita e dois evoluíram com a forma dilatada da doença. Além disso, antes de entrar em nosso estudo, dois indivíduos acometidos já haviam sido submetidos a tratamento cirúrgico, por serem refratários ao tratamento clínico. Na literatura, as mutações Gly716Arg e Arg403Leu da cadeia pesada da β -miosina têm alta penetrância, desenvolvem hipertrofia precoce e morte súbita prematura, além de evoluir para insuficiência cardíaca na fase adulta^{32,33}.

Tabela I - Valores médios, desvio padrão e proporções de variáveis contínuas e descritivas dos pacientes acometidos em cada família

Família Nº	Idade (anos) M/DP	Sexo				Sintomas n %	Sopro n %	SVE n %	Septo M/DP	Acometidos n %	Óbitos n %					
		M		F												
		n	%	n	%											
1	23/14	4	33	8	67	7	78	4	44	17/4	12	54	5	23		
2	41/16	1	50	1	50	0	0	1	50	19/3	2	22	0	0		
3	39/17	5	83	1	17	2	40	3	60	1	20	17/8	6	46	2	15
4	30/14	2	33	4	67	4	67	6	100	4	67	17/4	6	26	0	0
5	33/16	3	100	0	0	2	67	1	33	1	33	19/3	3	11	0	0
6	23/5	1	33	2	67	2	100	1	50	18/5	3	33	2	22	0	0
7	23/14	2	67	1	33	3	100	2	67	20/4	3	43	0	0	0	0
8	41/27	3	75	1	25	1	33	2	67	1	33	20/4	4	80	1	20
9	43/18	2	40	3	60	3	60	3	60	1	20	16/4	5	17	0	0
10	47/13	1	25	3	75	4	100	3	75	0	0	17/3	4	19	0	0
11	40/14	2	67	1	33	3	100	1	33	0	0	15/3	3	21	0	0
12	53/18	3	50	3	50	5	83	3	50	5	83	23/4	6	12,5	0	0
Total	35/19	29	51	28	49	36	63	30	53	21	37	18±5	57	25	10	17,5

F - feminino; M - masculino; M/DP - média/desvio padrão; n - número de pacientes; SVE - sobrecarga do ventrículo esquerdo



Os genes da α -tropomiosina^{34,35}, da actina^{36,37} e da troponina T³⁸ também podem sofrer mutações que levam a dilatação ventricular, insuficiência cardíaca e alta incidência de morte súbita.

Na família 4, com 26% dos indivíduos acometidos, ambos os genes foram excluídos. Apesar da ausência de óbitos relacionados à doença, há dois casos com a forma obstrutiva, um com a forma dilatada, dois em CF III/IV e uma criança (8 anos), mostrando que a mutação não pode ser considerada benigna. O mesmo não ocorreu na família 5, na qual os dois genes também foram excluídos, mas que apresentou baixa porcentagem de indivíduos acometidos (11%), todos pouco sintomáticos, sem ocorrência de óbito.

Nas famílias 6 e 8 os resultados foram inconclusivos para os dois genes, provavelmente por terem poucos componentes, tornando os marcadores pouco informativos. A família 6 mostrou algumas características malignas pois um familiar, acometido, teve morte súbita; os outros dois eram pouco sintomáticos na época do estudo e um deles evoluiu rapidamente para a forma dilatada, vindo a falecer dois anos depois. A média de idade desses pacientes, por ocasião do óbito, foi de 23 anos, ao contrário da família 8, na qual a porcentagem de acometidos foi alta (80%), com um óbito em paciente de 70 anos com a forma dilatada da doença. Os outros familiares são pouco sintomáticos, sugerindo mutação benigna.

O estudo da família 7 foi inconclusivo para β -miosina, tendo sido excluída a ligação com o gene da proteína C. A porcentagem de acometidos era alta (43%), não houve óbito e todos os acometidos eram sintomáticos, sugerindo mutação com características não tão malignas, apesar de haver uma criança acometida (7 anos), podendo indicar pior prognóstico.

Nas famílias 9 e 11 foram excluídos os dois genes, com porcentagem moderada de indivíduos acometidos, sem ocorrência de morte súbita, sugerindo mutações benignas.

A família 10 foi a única que teve exclusão do gene da β -miosina com análise genética inconclusiva para o gene da proteína C, porém com algumas características indicativas desse gene: a média de idade dos acometidos (47 anos), todos sintomáticos, eletrocardiograma normal e sem ocorrência de óbito²⁷⁻³¹.

Na família 12, com 12% de acometidos, não houve óbito e nela registramos o acometido mais idoso do estudo (95 anos). Foi observado que três (50%) dos acometidos tinham síncope, sintoma infrequente nas outras famílias. A presença de síncope indica pior prognóstico^{11,12,39}, mas é pouco relatado em estudos genéticos⁷.

A análise estatística das variáveis clínicas (sexo, sintomas, grau de hipertrofia e idade ao início dos sintomas) não evidenciou diferenças que nos ajudassem a reconhecer os indivíduos com potencial de malignidade e pior prognóstico. Houve grande variação quanto à presença de sopro cardíaco em cada família. A forma obstrutiva esteve presente em oito (14%) acometidos, menor do que o observado na literatura (25% em pacientes selecionados)^{1,9}. A forma dilatada com disfunção sistólica foi observada em 8% dos acometidos, valor próximo do descrito na literatura para pacientes selecionados (10%)⁴⁰.

Durante este estudo observamos que o heredograma evidencia não apenas a porcentagem de indivíduos acometidos, mas também os que morreram subitamente, dando-nos a idéia se a família tinha tendência à forma maligna da doença. Assim, para nós, foi de grande valia na orientação do tratamento e prognóstico, não apenas dos acometidos como dos que não têm fenótipo. Por exemplo, na família 1, a porcentagem de indivíduos acometidos (54%)

e a mortalidade da doença (23%) foram altas (tab. I), diferente da família 2, na qual o heredograma (fig. 2), nos deu a impressão de benignidade da doença, pois a penetrância foi pequena, todos os acometidos eram assintomáticos e não houve óbito.

Assim, a construção do heredograma é uma forma prática e simples de se saber o que acontece com a penetrância (número de acometidos) e com a letalidade de determinado gene (desconhecido), auxiliando na conduta clínica do paciente e no aconselhamento familiar.

Este é o primeiro estudo realizado no Brasil, com enfoque nas alterações genéticas das formas familiares da cardiomiopatia hipertrofica. São poucos os centros no mundo, que realizam este tipo de estudo e as razões da ocorrência. Em primeiro lugar, a cardiomiopatia hipertrofica é uma doença complexa, com muitos genes acometidos, penetrância incompleta (portadores da mutação que não desenvolvem hipertrofia), idade-dependente, heterogeneidade e grande variabilidade clínica da expressão genética, fazendo com que cada família seja estudada de forma individualizada, o que torna o estudo de ligação complexo. Além disso, estamos trabalhando com genes que codificam proteínas sarcoméricas, grandes, com sequenciamento trabalhoso e de alto custo, que exige pessoal capacitado.

O ideal seria encontrar a mutação em todas as famílias e relacioná-las à sua malignidade. Mas, devido aos aspectos descritos, infelizmente o estudo genético das famílias com cardiomiopatia hipertrofica não se tornará um exame de rotina, pelo menos a médio prazo. O uso rotineiro dessa prática, certamente, ajudaria no diagnóstico desde o nascimento e na diferenciação com as hipertrofias do atleta e do hipertenso.

Nossos resultados iniciais mostram que não há diferenças significativas relacionadas às variáveis estudadas, sejam elas demográficas, clínicas ou laboratoriais, levando-nos a pensar que o fator genético é realmente importante, mas que, possivelmente, outros fatores genéticos ou ambientais estejam também relacionados. Os genes modificadores foram descritos para explicar a variabilidade da expressão fenotípica, sendo que sozinhos não causariam a doença, mas afetariam a sua severidade. É possível que o polimorfismo da enzima conversora da angiotensina-1, variantes da endotelina-1 e fator alfa de necrose tumoral, também, sejam moduladores do fenótipo da cardiomiopatia hipertrofica^{41, 42}.

São descritos na literatura como fatores limitantes nos estudos de correlação genótipo-fenótipo: famílias pequenas, pequeno número de famílias com mutações idênticas, variabilidade da expressão fenotípica entre os indivíduos acometidos de uma mesma família ou entre diferentes famílias com a mesma mutação, baixa frequência de cada mutação e influência de genes modificadores, assim como fatores não genéticos no fenótipo. Independentemente dessas limitações, todos concordam que as mutações afetam a expressão fenotípica da cardiomiopatia hipertrofica, principalmente a hipertrofia cardíaca e o risco de morte súbita. As mutações no gene da β -miosina geralmente estão associadas a maior grau de hipertrofia em pacientes jovens e maior risco de morte súbita, quando comparadas com mutações nos genes da proteína C de ligação à miosina e da α -tropomiosina. No entanto, para cada gene são descritas mutações benignas e malignas, cada uma com características particulares, dificultando a generalização desses achados para os indivíduos ou para toda a família.

A mortalidade de pacientes selecionados²⁴ é semelhante à de

casuísticas de pacientes não selecionados⁴³ e menor do que a descrita em centros de referência³. Talvez, o que possa ser explicado em nosso meio, pela predominância de outros genes que não os descritos na literatura, como sendo os mais frequentes, ou que possam existir outras diferenças genéticas ou ambientais interferindo no fenótipo da nossa população.

No entanto, falar da predominância de outros genes em nosso meio é muito precoce, tendo em vista que este é um trabalho

inicial e que deverá ser ampliado, com envolvimento de outras famílias, utilização de marcadores para outros genes, seqüenciamento dos genes encontrados para achar as mutações e procura de fatores modificadores que possam explicar as diferenças na nossa população, se elas realmente existirem. Além disso, é de grande importância a realização de pesquisas em outros centros, para que se possa avaliar a predominância genética nas várias regiões do país, e chegarmos a conclusões definitivas.

Referências

1. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350:127-33.
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. *Circulation*. 1995; 92: 785-9.
3. McKenna W, Deanfield J, Faruqi A, England D, Oakley C, Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981;47:532-8.
4. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med*. 1989;320:749-55.
5. Maron BJ, Nichols PF, Pickle LW, Wesley YE, Mulvihill JJ. Patterns of inheritance in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by M-mode and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1984;53:1087-94.
6. Greaves SC, Roche AHG, Neutze JM, Whitlock RML, Veale AMO. Inheritance of hypertrophic cardiomyopathy: a cross sectional and M mode echocardiographic study of 50 families. *Br Heart J*. 1987;58:259-66.
7. Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33:655-70.
8. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001;104:557-67.
9. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336:775-85.
10. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. (Writing Committee Members). American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy – a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2003;24:1965-91.
11. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2212-8.
12. Marian AJ. Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: from bench to bedside with an emphasis on genetic markers. *Clin Cardiol*. 1995;18:189-98.
13. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabó P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1778-85.
14. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1992;326:1108-14.
15. De Luna AB. Hipertrofia ventricular esquerda. In: De Luna AB. Fundamentos de Electrocardiografia. Barcelona: Editorial Científico Médica. 1981:95-122.
16. Bosissio IBJ. Aplicações clínicas do eletrocardiograma na criança. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 1999;9:277-85.
17. Henry WL, DeMaria AN, Gramiak R, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980;62:212-7.
18. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Echocardiography*. 1989;2:358-67.
19. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits. *Circulation*. 1997;96:1863-13.
20. Jarcho JA, McKenna W, Pare JAP, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med*. 1989;321:1372-8.
21. Caulfield M, Lavender P, Farrall M, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med*. 1994;330:1629-33.
22. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:213-21.
23. Jarcho JA, McKenna W, Pare JAP, et al. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med*. 1989;321:1372-8.
24. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol*. 1987;59:183-4.
25. Arteaga E. Cardiomiopatia hipertrofica: estudo da sobrevida e fatores prognósticos. São Paulo, 1998. 67p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
26. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92:1336-47.
27. Anan R, Greve G, Thierfelder L, et al. Prognostic implications of novel β -cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1994;93:280-5.
28. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:1248-57.
29. Moolman JA, Reith S, Uhl K, et al. A newly created splice donor site in exon 25 of the MyBP-C gene is responsible for inherited hypertrophic cardiomyopathy with incomplete disease penetrance. *Circulation*. 2000;101:1396-1402.
30. Charron P, Dubourg O, Desnos M, et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation*. 1998;97:2230-6.
31. Maron BJ, Niimura H, Casey SA, et al. Development of left ventricular hypertrophy in adults with hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiac myosin-binding protein C gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:315-21.
32. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:322-30.
33. Hwang T-H, Lee W-H, Kimura A, et al. Early expression of a malignant phenotype of familial hypertrophic cardiomyopathy associated with a Gly716Arg myosin heavy chain mutation in a Korean family. *Am J Cardiol*. 1998;82:1509-13.
34. Dausse E, Komajda M, Fetter L, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Microsatellite haplotyping and identification of a hot spot for mutations in the β -myosin heavy chain gene. *J Clin Invest*. 1993;92:2807-13.
35. Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, Nagata S, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K. Novel missense mutation in α -tropomyosin gene found in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:2053-8.
36. Yamauchi-Takahara K, Nakajima-Taniguchi C, Matsui H, et al. Clinical implications of hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations in the α -tropomyosin gene. *Heart*. 1996;76:63-5.
37. Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, et al. α -cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 1999;103:R39-R43.
38. Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai Y-S, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science*. 1998;280:750-2.
39. Fujino N, Shimizu M, Ino H, et al. Cardiac troponin T Arg92Trp mutation and progression from hypertrophic to dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2001;24:397-402.
40. Watkins H. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:422-4, (editorial).
41. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1987;59:123-9.
42. Lechin M, Quiñones MA, Omran A, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1995;92:1808-12.
43. Patel R, Lim D-S, Reddy D, et al. Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:2369-77.