

Mutação em Heterozigose Composta no Gene da Proteína C Ligante de Miosina e sua Expressão Fenotípica na Cardiomiopatia Hipertrófica

Myosin-binding Protein C Compound Heterozygous Variant Effect on the Phenotypic Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy

Julianny Freitas Rafael,¹ Fernando Eugênio dos Santos Cruz Filho,¹ Antônio Carlos Campos de Carvalho,¹ Ilan Gottlieb,^{1,2} José Guilherme Cazelli,² Ana Paula Siciliano,¹ Glauber Monteiro Dias¹

Instituto Nacional de Cardiologia;¹ Casa de Saúde São José,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença autossômica dominante causada por mutações em genes que codificam as proteínas dos sarcômeros. É a principal causa de morte súbita cardíaca em atletas jovens de alto nível. Estudos têm demonstrado um pior prognóstico associado a mutações específicas. A associação entre genótipo e fenótipo em CMH tem sido objeto de diversos estudos desde a descoberta da origem genética dessa doença.

Este trabalho apresenta o efeito de uma mutação composta em *MYBPC3* na expressão fenotípica da CMH.

Uma família na qual um jovem tem o diagnóstico clínico de CMH foi submetida à investigação clínica e genética. As regiões codificadoras dos genes *MYH7*, *MYBPC3* e *TNNT2* foram sequenciadas e analisadas.

O probando apresenta uma manifestação maligna da doença e é o único em sua família a desenvolver CMH. A análise genética pelo sequenciamento direto dos três principais genes relacionados à essa doença identificou uma variante em heterozigose composta (p.E542Q e p.D610H) em *MYBPC3*. A análise da família mostrou que os alelos p.E542Q e p.D610H tem origem paterna e materna, respectivamente. Nenhum familiar portador de um dos alelos variantes manifestou sinais clínicos de CMH.

Sugerimos que a expressão heterozigótica bialélica de p.E542Q e p.D610H pode ser responsável pelo fenótipo severo da doença encontrada no probando.

Introdução

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é um transtorno miocárdico genético caracterizado por hipertrofia ventricular (HV), frequentemente assimétrica no septo interventricular e que pode levar a uma obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo (VE).¹ É a principal causa de morte súbita cardíaca (MSC) em jovens, com uma mortalidade

anual de 2-4% em adultos e 6% em adolescentes e crianças.² Um resultado benigno da CMH também pode ocorrer, como início tardio, hipertrofia leve e histórico sem eventos malignos.³ Genes modificadores, influências ambientais, diversidade de variantes genéticas e o efeito de múltiplas variantes poderiam explicar a grande heterogeneidade clínica entre indivíduos de uma mesma família ou de famílias diferentes.⁴

A CMH é um distúrbio mendeliano relativamente comum (0,2%), causado principalmente por mutações nos genes das proteínas do sarcômero, mais comumente aqueles que codificam a cadeia pesada da β -miosina (*MYH7*), a proteína C ligante de miosina (*MYBPC3*) e a troponina T (*TNNT2*).⁵ Estudos recentes sugerem que essa prevalência é ainda maior, em torno de 1: 200 na população em geral,⁶ e cerca de 5% daqueles que têm CMH possuem mais de uma variante genética causadora da doença.⁷⁻⁹ A hipótese de efeitos da dosagem gênica em pacientes com múltiplas variantes é sustentada por alguns autores que relataram quadro clínico mais grave, com maior risco de MSC, maior hipertrofia do VE e início mais precoce da CMH.^{7,10}

Neste contexto, apresentamos aqui um caso no qual uma variante em heterozigose composta conduz à uma manifestação da CMH com exacerbação do fenótipo da doença.

Métodos

Amostra

O probando com diagnóstico clínico de CMH foi encaminhado para análise genética no Instituto Nacional de Cardiologia - INC, no Rio de Janeiro. Uma árvore genealógica, incluindo o maior número de gerações possíveis, foi construída com base em sua história familiar. Os membros da família foram submetidos a avaliações clínicas e investigações genéticas. O comitê de ética local aprovou este estudo. Obteve-se consentimento informado por escrito para cada membro avaliado da família.

Avaliação clínica

O probando foi submetido a exame clínico e cardiovascular, incluindo eletrocardiograma de 12 derivações (ECG), ecocardiograma transtorácico (ETT) e monitoramento de 24h por Holter. O diagnóstico de CMH foi baseado no ETT: os principais critérios diagnósticos do ecocardiograma foram definidos por uma espessura máxima diastólica final do VE \geq 15 mm. O mesmo exame clínico foi realizado para as análises fenotípicas de todos os membros da família, e a ressonância magnética cardíaca (RMC) foi solicitada como exame complementar.

Palavras-chave

Cardiomiopatia Hipertrófica; Genes Sarcoméricos; Mutação Composta; MYBPC3

Correspondência: Glauber Monteiro Dias •

Rua das Laranjeiras, 374. 5º andar. CEP 22240-006, Laranjeiras, RJ – Brasil
E-mail: glauber.dias@gmail.com

Artigo recebido em 21/07/16, revisado em 29/11/16, aceito em 20/12/16.

DOI: 10.5935/abc.20170045

Foi utilizado um escore de risco proposto pela European Cardiac Society (ESC) para prever o risco de MSC em cinco anos para os pacientes com CMH.¹¹

Análise genética

Sequenciamento de Sanger

A análise genética do probando foi realizada através do sequenciamento direto de três genes do sarcômero: *MYH7*, *MYBPC3* e *TNNT2*. O DNA genômico obtido de leucócitos, de acordo com Miller et al.,¹² foi submetido à reação em cadeia da polimerase (PCR) de todos os exons codificadores, utilizando *primers* previamente descritos e outros projetados por nós (Tabelas 1, 2 e 3), e o mesmo programa de amplificação. Os produtos da PCR foram purificados com EXOSAP-IT (Affymetrix, Santa Clara, CA), submetidos à reação de sequenciamento utilizando o reagente BigDye® Terminator v3.1 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) e subsequentemente analisados em um analisador genético ABI 3500xL (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). As análises de sequências foram realizadas utilizando-se o pacote de *software* Geneious® v.6.1.6 (Biomatters, Auckland, NZ). A família foi submetida a um teste de mutação específica de acordo com a declaração de consenso de especialistas HRS/EHRA.¹³

Previsão de patogenicidade da variante

Os efeitos de mutações *missense* foram previstos utilizando-se as ferramentas PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), SIFT/PROVEAN (<http://SIFT.jcvi.org/>) e PredictProtein (<http://predictprotein.org/home>). A5YM48 e Q14896 foram utilizados como sequências de referência para *MYBPC3* (UniProtKB).

Resultados

Um paciente de dezessete anos de idade apresentando manifestação clínica de CMH e histórico de síncope foi submetido ao implante de cardioversor-desfibrilador para prevenção primária de síncope. O diagnóstico foi baseado no ETT e mostrou hipertrofia septal assimétrica de curva reversa, de 39 mm de espessura, com função sistólica do VE preservada e fração de ejeção normal do VE (Figura 1). Além disso, também apresentou disfunção diastólica tipo II, gradiente máximo VE/Aorta de 25 mmHg, movimento sistólico anterior da valva mitral, obstrução do trato de saída do VE e aumento do átrio esquerdo (46 mm). O ECG mostrou uma sobrecarga no VE e AE e o Holter de 24h não documentou a presença de taquicardia ventricular. O risco de MSC foi considerado elevado, 7,69%. A análise genética identificou uma variante *missense* em heterozigose composta, c.1624G>C (p.E542Q) e c.1828G>C (p.D610H) em *MYBPC3* (Figura 2). A variante p.E542Q (rs121909374) já foi associada com CMH no *ClinVar* e no banco de dados *Human Gene Mutation Database* (HGMD). A análise *in silico* realizada com PolyPhen-2 prevê essa variante como possivelmente prejudicial, enquanto o SIFT/PROVEAN e PredictProtein classificam essa mutação como tolerável. Por outro lado, a

variante p.D610H (rs371564200) é classificada como uma variante de significado incerto (VSI), embora as ferramentas de previsão de patogenicidade classifiquem a p.D610H como provavelmente prejudicial/nociva. Ambas as variantes afetam os resíduos conservados na cadeia polipeptídica (Figura 2).

O probando é o único membro que manifesta um fenótipo de CMH em sua família. Seu pai foi adotado, de modo que só os ascendentes maternos são conhecidos. O heredograma construído revelou 30 parentes, ao longo de cinco gerações, nos quais ocorreu apenas uma morte inexplicável de uma mulher de 30 anos sem diagnóstico de CMH (Figura 2).¹⁴

A genotipagem dos familiares maternos - avó (59 anos), tia (29 anos), tio (35anos) e mãe (39 anos) - detectou a variante p.D610H. Todos os membros da família eram assintomáticos, com ETT e ECG normais, sem evidência de HV. Por outro lado, o alelo p.E542Q foi detectado no pai (40 anos) e em um irmão por parte de pai (8 anos), ambos com resultados normais na avaliação clínica (Tabela 4). A RMC foi realizada na mãe, tia e pai, e resultou em achados normais, especificamente a espessura normal de parede do VE e sem sinais de fibrose (Figura 1).

Discussão

O presente estudo relata o caso de um jovem com CMH grave, portador de uma variante *trans* em heterozigose composta no gene *MYBPC3*, com um alelo - p.D610H - herdado da mãe e outro - p.E542Q - herdado do pai.

Indivíduos com apenas uma única variante não apresentaram qualquer fenótipo de CMH. A variante p.E542Q, encontrada nos familiares paternos, está associada à CMH, com prognóstico bom e hipertrofia moderada na parede ventricular, embora poucos estudos citando essa mutação estejam disponíveis.^{10,15-17} A previsão de patogenicidade do p.E542Q está de acordo com os dados da literatura.¹⁸⁻²¹

Além disso, a variante p.D610H, identificada nos familiares maternos, também não manifestou qualquer fenótipo de CMH, mesmo no membro mais velho da família investigado (59 anos). A associação entre p.D610H e CMH permanece incerta, apesar do fato de que as ferramentas de previsão de patogenicidade a tenham classificado como provavelmente patogênica. Apenas um único estudo na literatura identificou essa mutação, embora não a tivesse correlacionado com a doença.²²

Em geral, uma única mutação heterozigótica para CMH é suficiente para afetar a função miocárdica e levar à hipertrofia, porém os estudos iniciais associaram variantes no gene *MYBPC3* com penetrância incompleta, HV leve, baixo risco de MSC e evolução clínica benigna.²³⁻²⁵

Em conclusão, sugere-se que, individualmente, as variantes p.E542Q e p.D610H resultam em leves alterações na estrutura/função da proteína, insuficientes para causar um fenótipo forte. Contudo, a expressão destas variantes em *trans* pode ser responsável pelo início precoce da doença, um fenótipo clínico mais grave e um risco aumentado de eventos malignos no probando. Em outras palavras, as variantes duplas e compostas por si só não são decisivas para um prognóstico pior da CMH, mas a composição alélica destas variantes pode ser determinante para este desfecho.

Tabela 1 – Primers para o sequenciamento do MYH7

Exon	Forward Primer 5'-3'	Reverse Primer 5'-3'	Amplicon [†]	A.T. [‡]
3	TCTTGACTCTTGAGCATGGTGCTA	TCTGTCCACCCAGGTGTACAGGTG	381 bp	62°C
4	AGGAAGGAGGGAAAGCCAGGCTG	TCTGCATGCACTCAATCTGAGTAA	380 bp	62°C
5	ATCTTTCTCTAACTCCAAAATCA	ACTCACGTGATCAGGATGGACTGG	398 bp	60°C
6	TGTCACCGTCAACCCTTACAAGTG	GAGGCTGAGTCTATGCCTCGGGG	394 bp	62°C
7	CTTGCTGGTCTCCAGTAGTATTGT	CTGCGGTACAGGACCTTGAGGGC	198 bp	62°C
8	GCCCTCCAAGGTCCTGTACCGCAG	GTCCAAGTCCAAGGCCAAGGTCA	200 bp	62°C
9	GACAACCTCTCCCGCTTCGTG	AACAGAGGGAGGGAGGGGAGAG	281 bp	62°C
10	CCTTTTGCTTGCTACATTTATCAT	GCCACAAGCAGAGGGGACCAG	252 bp	60°C
11	CTGCTTCTCAGGCCATGTGCTGT	ACCAATGGCCAGAGTCTTAGTCTCT	284 bp	62°C
12	CACAGGGATTAGGAGACAAGTTT	TTACAGCTGCCCAAGAATC	273 bp	58°C
13	AGTCATCTCTTTACCAACTTTGCTA	ATTATCATCTGAAGATGGACCCACC	186 bp	62°C
14	CAAGTTCACTCTTCCCAACAACCCT	ATGTGGGAGCGAGTGAGTGATTGTT	258 bp	62°C
15	ACTCACACCCACTTTCTGACTGCTC	GAATTCAGGTGGTAAGGCCAAAGAG	247 bp	62°C
16	ATAACTGTACTCAGAGCTGAGCCTA	TCCATCCCCTGAGTCTGTAAACCT	578 bp	62°C
17	GCAAATGCCAGCAAGGATGTAAG	AGAGAAGGGAGATGGGAAGTAA	359 bp	58°C
18	CATCTCTGTGACTTCTCGAATTCT	CACTGTGGTGGTAGGTAGGGAGAT	300 bp	60°C
19	ACAAAGCCAGGATCAGAACCAGA	GTCCAGAGTCACCCATGCTCTGCA	323 bp	62°C
20	TGGGTATGAGGGTGCACCAGAGCT	GCATCAGAGGAGTCAATGAAAAG	330 bp	62°C
21	TAGGCTGTACCCTTCTAAGGTA	GCCTCTGACCCTGTGACTGCAGTG	374 bp	62°C
22	GGACCTCAGGTAGGAAGGAGGCAG	TGTGCAGGGAGGTGCAGGGTTGTG	390 bp	62°C
23	TCCTATTTGAGTGATGTGCCTCTC	ATGGTCTGAGAGTCTGATGAGAC	390 bp	62°C
24	AGATGGCACCAAGCTGGTGACCTT	TCTGGGCACAGATAGACATGGCAT	290 bp	62°C
25	GGCAATCTCACAGTCCCCTAATAA	TTTTTGCCAGGGAGGACCATCTAA	508 bp	60°C
26	ACTCTTTACCTGTATCATTACCAT	GCCTCCATGGACACATAATCAGTT	306 bp	60°C
27a*	AGCCGAGAGCCTTTTAGAGCCG	GTCCCGCCGCATCTTCTGGA	274 bp	64°C
27b*	TCCAGAAGATGCCGGCGGGAC	AGGGGAGGTGGGAGGAGGAAGT	266 bp	64°C
28	TCCCACCTCCCTTCTCTGCCT	CAGCACTCCTCTATCCCCACCT	438 bp	56°C
29	GGTGGGGATAGAGAGGAGTGTGA	TGTGGCAGGGTTGGGCTGT	315 bp	64°C
30	GAGAAGGGCAAGGGTGGGGT	CCTGAGAGGAGAAGGAGGTGGG	422 bp	58°C
31	TTGTCCCATCCACACCCTCCA	GCTCCGACTGCGACTCCTCATACT	469 bp	56°C
32	GCTGAAGAGTGAGCCTTGTCCT	TCCGCTGGAACCCAACTGCT	396 bp	56°C
33	AGTATGAGGAGTCGCAGTCGGA	GGGGATGAGAACAGGGAGCCAA	500 bp	60°C
34	CTGCCCTGTGCCCTGACTGT	CCAGCCTCGGTTCCCTTCACT	500 bp	64°C
35	GTGAAGGAAACCGAGGCTGGC	GTTGGGCAGAGCAGGAAAAGCA	364 bp	62°C
36	TCCGTGCCAACGACGACCTGAA	GTCCTCACACACTTGCTGCCCA	497 bp	60°C
37	TGGGCAGCAAGTGTGTGAGGA	GGTTGCTACTGTGGCTATGGTGC	391 bp	62°C
38 / 39	ACCTTCTATGACTGTGCCATCTTAC	GTTTGAGGGTCTCTGTCTGG	464 bp	62°C
40	ATGCCCTGTCCCTGCCAATAC	TTTCCACCTCCCCTATGCCAGACC	268 bp	60°C

(*) Necessário mais de um par de primers para cobrir o exon; (†) Tamanho do fragmento amplificado; (‡) Temperatura de anelamento.

Comunicação Breve

Tabela 2 – Primers para o sequenciamento de MYBPC3

Exon	Forward Primer 5'-3'	Reverse Primer 5'-3'	Amplicon*	A.T.†
2	GACCTCAGCTCTCTGGAATTCATC	GCTCAGAGGCCACGTCTCTCGTCAA	311 bp	62°C
3	GTGCACGCTCCAACCAG	CAGCAAAGGCAAGAAAGTGTG	429 bp	65°C
4	CTGGGACGGGGAGGAGAATGTG	GCTTTTGAGACCTGCCCTGGAC	385 bp	62°C
5	GGGCACCTGCGGTCCCAGCTAACT	ACGCGGGCTGAGAAGGTGATG	378 bp	62°C
6	CTACCCCTGGAGCCCCGATGACC	TGCCTCCAGATTCCCACACC	449 bp	62°C
7	CTGGAGCTCCTGGTCTTATGTGAT	GGAGCCGTGACACCAAGATGATAA	528 bp	62°C
8	GCTTCTCAAACGGCCCCCTCTG	AGCTCCGCCCCGCAATCATCC	213 bp	62°C
9	GGGCTGGGGATGATTTG	GGAGGGAGAAAGGGACACTA	226 bp	63°C
10	AATCTGGCTAGTGTCCCTTTCTCC	AGCCCTTAACTCCTTCCACTG	322 bp	62°C
11	TCGGCCAACTGACTTA	CCCATGGGCCTTACTT	389 bp	58°C
12	CGGCTCCCCACGGACAG	CCCAGGCCAGGCAGGACT	405 bp	67°C
13	TCCCCAGCCCCTTCA	GCCGGACTCCGCTCTTT	515 bp	62°C
14	GGCGGCACAGAGGGGATTG	ACCGGCAGGACAAAAGGATG	402 bp	62°C
15	ATCCGGCTGACCGTGGAAT	CAGTCCGCCCGTGATAATC	375 bp	65°C
16	AACACTTCAACGGCCCCCTTCTG	GCCCCCTCCTCCGATACTCACAC	451 bp	62°C
17	CGGACGACGACGCTACCAGT	GTCAGCTCCACCCGCTCTCA	366 bp	62°C
18	GGAGGAGGGGGCGCAAGTCAAAT	GTCAAAGGCCAAAGTACAGAGG	400 bp	62°C
19	ACAGGCACACGTGTTTTAC	CAGTCTCCACTGTCCCATC	345 bp	61°C
20	AGAATACCAACAAGCCAGGACAAG	GCGGAAAAGTGAGCAGAACC	402 bp	62°C
21	TGCCTTTGCCCCCGTGTACTTG	GCCCCAGGACCCCACTTTTGAT	187 bp	62°C
22	TCTCCTGGCTCTCCCGTTTCTCT	GCGCCCCTCTGTGCTTCTTC	379 bp	62°C
23	GCTCCTCTGTCCCTACTTCC	ATGGCCATCAGCACACTCAC	310 bp	62°C
24	TCGGTGCCACAGAGATGATTTGA	GGCTGCCCTCTGTGTTCTCCA	367 bp	62°C
25	CCTGTGGCGGTTAGTTGG	CACCGGTAGCTTCTTCTTCTTG	350 bp	62°C
26	CCGAGGGAAGGTGGTGTGG	TCTGTAAAATGCGGCTGAGTATCC	404 bp	62°C
27	GGAAGTGCCCCCTATGT	TCGCACTGCTCAAAGAAG	457 bp	62°C
28	TCAGAGGAGTGGGACAGTGGGAGTG	CTGGGGTGTCAATGGCGGGTCTT	292 bp	62°C
29	GCCTGGAGTTGCTGTGTTAG	GGCTGCCCTCTTTGGTC	467 bp	62°C
30	GCGGCCGGCCCTGGAGT	TGGAAAATGTGAGCTGTGGTTGG	356 bp	62°C
31	GCATTAGGCACTTACCAGGTGACG	CACGGTGAGGACAGTGAAGGGTAGC	527 bp	60°C
32	GGCCGACGCTACCCCTCAC	GGCCCTCTCCCTGTTCC	392 bp	65°C
33	GGCCTCTCGGTACCAAGTCCTGTC	CAACGTGGGGCCTGTGAGC	232 bp	65°C
34	GCAGGGCCATGGTACTCACTCTTG	CCGCCCGCTTCCCATCTC	404 bp	62°C
35	CACAGTGACATGGCCTCCTCTCT	GCCCCTACAGCCTCCATTACT	159 bp	62°C

(*) Tamanho do fragmento amplificado; (†) Temperatura de anelamento.

Limitações do estudo

O presente estudo investigou os três principais genes da CMH que representam aproximadamente 60-70% dos casos de CMH.^{5,14} No entanto, vários outros genes já foram associados a esta doença,^{5,14} os quais ainda não foram investigados.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Cruz Filho FES, Dias GM; Obtenção de dados: Rafael JF, Gottlieb I, Cazelli JG, Siciliano AP, Dias GM; Análise e interpretação dos dados: Rafael JF, Cruz Filho FES, Gottlieb I, Dias GM; Obtenção

Tabela 3 – Primers para o sequenciamento de TNNT2

Exon	Forward Primer 5'-3'	Reverse Primer 5'-3'	Amplicon*	A.T.†
2	ACAGCTCATGAGGGTGGAACTA	GTGCTCGCTGGGATCTACAACC	376 bp	65°C
3 / 4	ATGAGAACGGCAGGCCAGGCTAGTG	GTTTGCCTCAAGACCCGAGCAACC	506 bp	65°C
5	GTGGCGGGAGGTAGCCGACAGT	TGGCAATCAATGGTTGAATCTTA	403 bp	65°C
6	TTGACCCAGCGCTTCTTGTGTC	ACTGGGTGCCACCAATGCAACTTC	449 bp	65°C
7	CCAGTGCCGGGAGGGACTCAC	CAGCCCGTGTCCACTGCACCATAC	262 bp	65°C
8	GGATCAGGGGCCCTGCCTGTCTGACA	TCCTCTCTCTTTCTTCTGTTCT	538 bp	62°C
9	GCCAGGCCCTGCCAGAGGTCTT	CCCTGGGGGAGGCCTGAAACAG	494 bp	70°C
10	ACGTCCGTGGAGCTGTTGAAAGT	CCCGGCCAATATTGTCTTGTACT	373 bp	62°C
11	TGGGAGCTACCCTCTCAGAA	CACAGCAGCTGGGAATCTCT	369 bp	60°C
12	GTAAACCCGGCTGACTACAG	AGCCAGCCCAATCTTTCAC	258 bp	62°C
13	CAGGGGGTTGGGGAGGGTTAG	GTGGGGCACCTGCTCAGTTCTCT	402 bp	60°C
14	GGAGGGCCCTTCTTACTGGAC	CCGGACCCAGTGAACCAGGAGGAG	207 bp	68°C
15	GCCCCCTCTGACCCCTTAATATCC	CGGAGGAGCCAGAGAAGGAAACCT	353 bp	62°C
16	GGGGTGAAATGTGGGGCGGAGAA	GTGTGGGGCAGGCAGGAGTGGTG	383 bp	62°C

(*) Tamanho do fragmento amplificado; (†) Temperatura de anelamento.

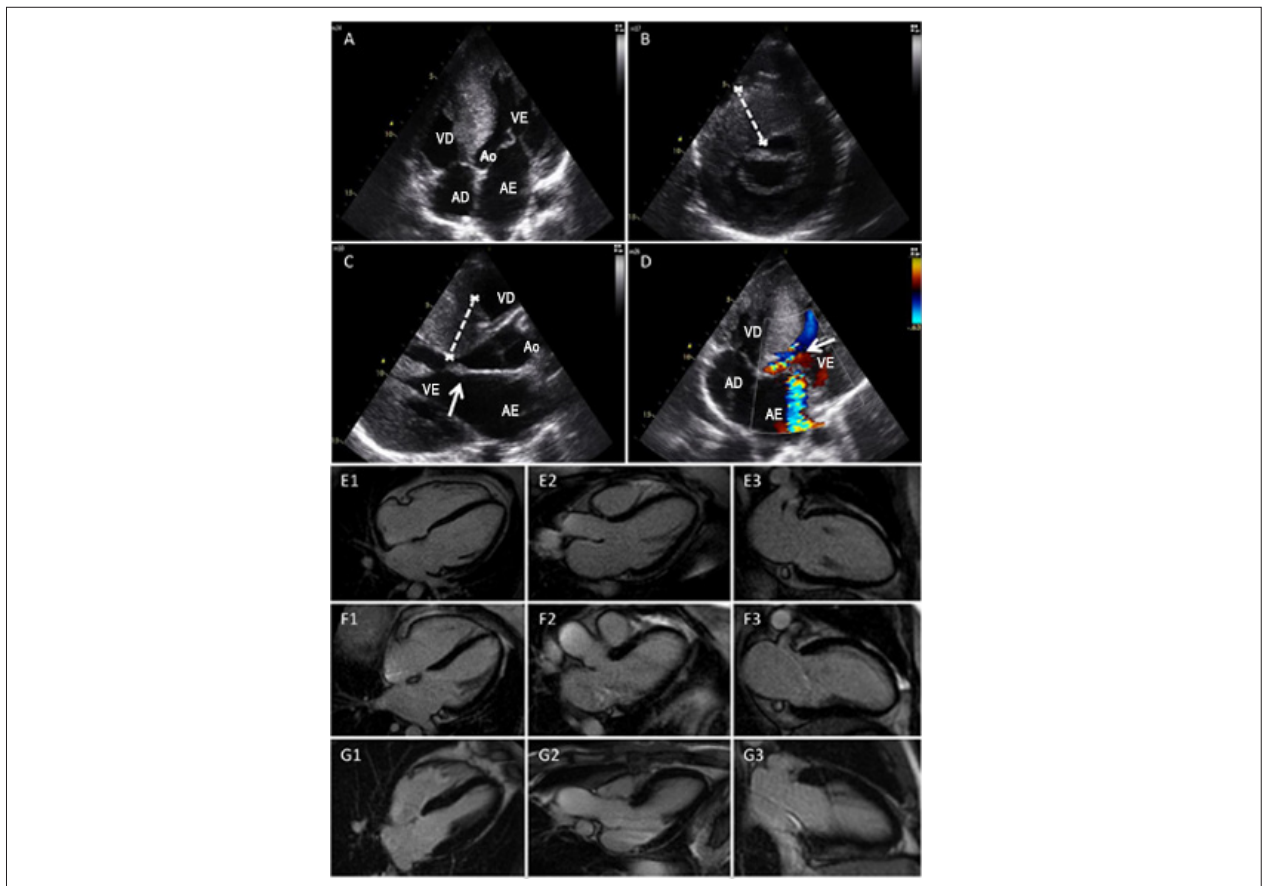


Figura 1 – ETT do probando e RMC da família. A) Imagem do ETT das quatro câmaras cardíacas e aorta revelando a hipertrofia septal de curva reversa. B) Vista do eixo curto paraesternal mostrando a hipertrofia septal. C) Vista do eixo longitudinal paraesternal mostrando o VE e a hipertrofia septal e o átrio esquerdo aumentado. A seta branca mostra o movimento sistólico anterior da válvula mitral. D) Imagem de ETT mostrando a obstrução e a turbulência no trato de saída do ventrículo esquerdo (seta branca). Regurgitação mitral leve no átrio esquerdo é visível. RMC do pai (E), tia (F) e mãe (G) do probando, sem sinais de hipertrofia ou fibrose. RMC na sequência de inversão-recuperação (atraso do realce) no eixo de 4 câmaras (E1, F1, G1), LVSV (E2, F2, G2) e 2 câmaras (E3, F3, G3). AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; Ao: aorta.

Comunicação Breve

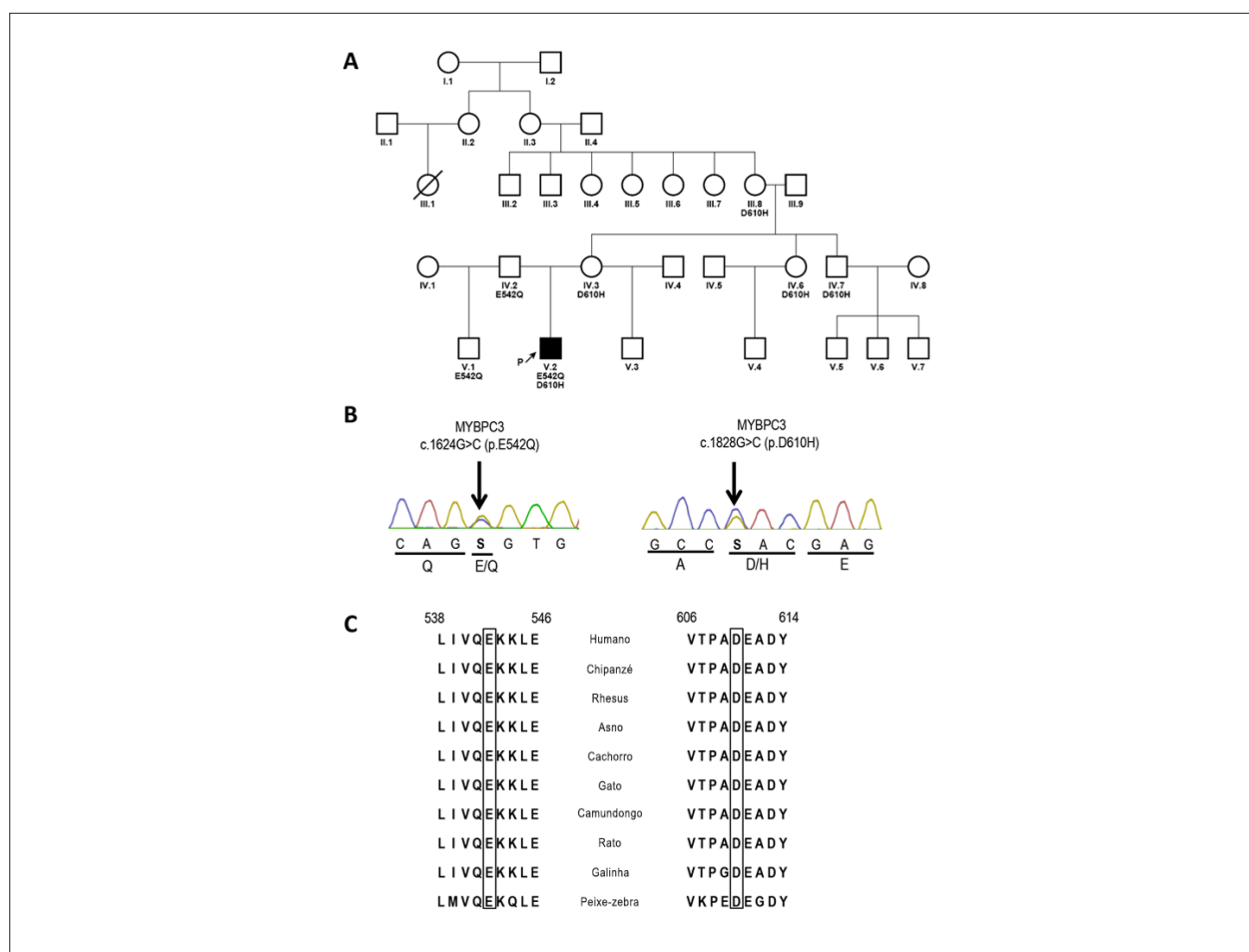


Figura 2 – A) Pedigree mostrando cinco gerações da família materna. O probando é o único membro afetado pela CMH. Os portadores de alelos variantes da família são indicados por E542Q+ e D610H+. B) Eletroferogramas das regiões das variantes missense do gene MYBPC3 do probando. C) Alinhamento de múltiplas espécies da sequência de aminoácidos da proteína C ligante de miosina dos resíduos 538 a 546 e 606 a 614. Os resíduos conservados, ácido glutâmico e ácido aspártico, são indicados por um retângulo.

Tabela 4 – Dados de avaliação clínica dos indivíduos

ID	Epidemiologia				ECG						TTE						
	Idade (A)	Sexo	CMH	Variante	SAE	SVE	Onda T AN	HVE +	HVE tipo	Forma	Max EPVE (mm)	GSVE mmHg	DSVE	DDVE	MAS	Tamanho AE (mm)	
III.8	59	F	Não	D610H	Não	Não	Não	Não	Não	-	-	10	Não	Não	Não	Não	28
IV.2	40	M	Não	E542Q	Não	Não	Não	Não	Não	-	-	9	Não	Não	Não	Não	35
IV.3	39	F	Não	D610H	Não	Não	Não	Não	Não	-	-	9	Não	Não	Não	Não	37
IV.6	29	F	Não	D610H	Não	Não	Não	Não	Não	-	-	8	Não	Não	Não	Não	32
IV.7	35	M	Não	D610H	Não	Não	Não	Não	Não	-	-	8	Não	Não	Não	Não	36
V.1	8	M	Não	E542Q	Não	Não	Não	Não	Não	-	-	7	Não	Não	Não	Não	37
V.2	17	M	Sim	D610H E542Q	Sim	Sim	Sim	Sim	Septal	Curva reversa	39	25	Não	Tipo I	Não	46	

A numeração de identificação (ID) dos indivíduos segue o padrão adotado nos quadros de Pedigree (Figura 2); ECG: eletrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; (A) - anos; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; SAE: sobrecarga atrial esquerda; SVE: sobrecarga ventricular esquerda; onda T NA: onda T anormal; HVE+: hipertrofia ventricular esquerda mostrada por eco; Tipo HVE: tipo de hipertrofia ventricular esquerda; Max EPVE: máxima espessura da parede ventricular esquerda; GSVE: gradiente de saída do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; MAS: movimento anterior sistólico; Tamanho AE: tamanho do átrio esquerdo.

de financiamento: Dias GM; Redação do manuscrito: Rafael JF, Dias GM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cruz Filho FES, Carvalho ACC, Dias GM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela AL, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol*. 1997;146(5):385-93.
2. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation*. 2000;102(8):858-64.
3. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, Soultis J, Maron BJ, Seidman JG, et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation*. 2002;105(4):446-51.
4. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al; EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 2003;107(17):2227-32. Erratum in: *Circulation*. 2004;109(25):3258.
5. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivetto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83-99. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1188
6. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-54.
7. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(2):182-90.
8. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1903-10.
9. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *J Med Genet*. 2005;42(10):e59.
10. Wang J, Wang Y, Zou Y, Sun K, Wang Z, Ding H, et al. Malignant effects of multiple rare variants in sarcomere genes on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):950-7.
11. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (CMH risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20.
12. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.
13. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al; Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA). HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13(8):1077-109. Erratum in: *Europace*. 2012;14(2):277.
14. Mattos BP, Scolari FL, Torres MA, Simon L, Freitas VC, Giugliani R, et al. Prevalence and phenotypic expression of mutations in the MYH7, MYBPC3 and TNNT2 genes in families with hypertrophic cardiomyopathy in the south of Brazil: a cross-sectional study. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3):257-65.
15. Marsiglia JD, Credidio FL, de Oliveira TG, Reis RF, Antunes Mde O, de Araujo AQ, et al. Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2013;166(4):775-82.
16. Fokstuen S, Munoz A, Melacini P, Illiceto S, Perrot A, Ozcelik C, et al. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. *J Med Genet*. 2011;48(8):572-6.
17. Rodríguez-García MI, Monserrat L, Ortiz M, Fernández X, Cazón L, Núñez L, et al. Screening mutations in myosin binding protein C3 gene in a cohort of patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *BMC Med Genet*. 2010;11:67.
18. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods*. 2010;7(4):248-9.
19. Ng PC, Henikoff S. Predicting deleterious amino acid substitutions. *Genome Res*. 2001;11(5):863-74.
20. Ng PC, Henikoff S. Accounting for human polymorphisms predicted to affect protein function. *Genome Res*. 2002;12(3):436-46.
21. Choi Y, Sims GE, Murphy S, Miller JR, Chan AP. Predicting the functional effect of amino acid substitutions and indels. *PLoS One*. 2012;7(10):e46688.
22. Olivetto I, Girolami F, Sciagrà R, Ackerman MJ, Sotgia B, Bos JM, et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):839-48.
23. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1248-57.
24. Cardim N, Perrot A, Santos S, Morgado P, Pádua M, Ferreira S, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in a Portuguese population: mutations in the myosin-binding protein C gene. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(12):1463-76.
25. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Isnard R, Hagege A, Millaire A, et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation*. 1997;96(1):214-9.