

JOÃO REINALDO NOVARETTI

Avaliação genética e da função miocárdica em pacientes com
hipertrabeculação

São Paulo

2025

JOÃO REINALDO NOVARETTI

Avaliação genética e da função miocárdica em pacientes com
hipertrabeculação

Tese apresentada à
Faculdade de Medicina
da Universidade de São
Paulo como requisito para
a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra.

Vera Maria Cury Salemi

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Novaretti, João Reinaldo

Avaliação genética e da função miocárdica em pacientes
com hipertrabeculação / João Reinaldo Novaretti; Vera Maria
Cury Salemi, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Hipertrabeculação 2.Genética 3.Exoma 4.Arritmia
cardíaca 5.Eventos tromboembólicos 6.Insuficiência cardíaca
7.Teste genético I.Salemi, Vera Maria Cury, orient. II.Título

USP/FM/DBD-379/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho, presença e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho.

À minha orientadora prof. dra. Vera Maria Cury Salemi por toda sua orientação e suporte durante a elaboração desse projeto.

Aos meus filhos e à toda minha família e amigos que me apoiaram nessa realização.

Ao professor dr. Roberto Kalil, pelo apoio nessa realização

Ao dr. Lucas Vieira, pelo suporte na revisão de temas na área de genética.

Aos drs. Luis Fabio Botelho e Rogerio Ruscitto do Prado pelo suporte na avaliação estatística.

SUMÁRIO

Abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de quadros

Lista de figuras

Resumo

Abstract

Índice:

1 - INTRODUÇÃO	13
1.1. Definição de hipertrabeculação	13
1.2. Embriologia	14
1.3. Aspectos clínicos	15
1.4. Critérios diagnósticos	15
1.5. Aspectos genéticos	17

1.6. Aspectos terapêuticos	21
2- Objetivos	22
3- Metodologia	23
3.1. População e amostra em estudo	23
3.2. Critérios de inclusão	24
3.3. Critérios de exclusão	24
3.4. Exames realizados (ecocardiograma transtorácico, teste genético, ressonância magnética cardíaca, Holter de 24h)	25
3.5. Análise estatística	28
4- RESULTADOS	29
4.1- Dados clínicos em pacientes com hipertrabeculação miocárdica	29
4.2- Dados genéticos em pacientes com hipertrabeculação miocárdica	29
4.3. Parâmetros clínicos em pacientes com hipertrabeculação miocárdica	30
4.4. Exames ecocardiográficos transtorácicos em pacientes com hipertrabeculação miocárdica	32
4.5. Ressonância magnética cardíaca em pacientes com hipertrabeculação miocárdica	33
4.6. Holter de 24h em pacientes com hipertrabeculação miocárdica	34
4.7. Resultado do teste genético nas cardiomiopatias hipertrófica e dilatada	36
4.8. Parâmetros clínicos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica	36

4.9. Exames ecocardiográficos transtorácicos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica	37
4.10. Ressonância magnética cardíaca em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica	38
4.11. Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica	39
4.12. Parâmetros clínicos em pacientes com cardiomiopatia dilatada	40
4.13. Exames ecocardiográficos transtorácicos em pacientes com cardiomiopatia dilatada	
4.14. Ressonância magnética cardíaca em pacientes com cardiomiopatia dilatada	41
4.15. Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia dilatada	42
4.16- Comparação dos testes genéticos nas diferentes cardiomiopatias	43
5- DISCUSSÃO	44
5.1- Análise das variantes patogênicas nas cardiomiopatias	45
5.2- Relação entre o teste genético e exames complementares cardiológicos na hipertrabeculação, cardiomiopatia dilatada e hipertrófica	46
5.3- Relação do teste genético entre as diferentes cardiomiopatias	48
5.4- Considerações finais	49
5.5- Limitações do estudo	50
5.6- Perspectivas futuras	50
6-CONCLUSÕES	50
7-REFERÊNCIAS	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE- diâmetro do átrio esquerdo

ACMG- American College of Medical Genetics

AHA- American Heart Association

CF- classe funcional da New York Heart Association

CMP- cardiomiopatia

CMP-D- cardiomiopatia dilatada

CMP-H- cardiomiopatia hipertrófica

DAC – doença arterial coronariana

DDF- diâmetro diastólico final

DSF- diâmetro sistólico final

ECG- eletrocardiograma

ETT- ecocardiograma transtorácico

FC- frequência cardíaca

FE- fração de ejeção

HAS- hipertensão arterial sistêmica

HT- Holter de 24h

HTB- hipertrabeculação miocárdica

IC- insuficiência cardíaca

MNC- miocárdio não compactado

NC/C- relação não compactado/compactado

NGS- sequenciamento de nova geração

NP – não patogênico

P/PP- patogênico ou provavelmente patogênico

RMC- ressonância magnética cardíaca

SE- sequenciamento de exoma

TG- teste genético

TV- taquicardia ventricular

VD- ventrículo direito

VE- ventrículo esquerdo

VOL- volume

SIST- sistólico

DIA- diastólico

VUS – variante de significado incerto

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Presença de comorbidades encontradas em pacientes com

Hipertrabeculação _____ 29

Tabela 2- Identificação das variantes encontradas no sequenciamento do exoma em pacientes com hipertrabeculação miocárdica _____ 30

Tabela 3 -Relação entre teste genético e parâmetros clínicos em pacientes com

hipertrabeculação miocárdica _____ 31

Tabela 4- Relação entre os exames ecocardiográficos e o do teste genético em pacientes com hipertrabeculação miocárdica _____ 32

Tabela 5- Relação entre teste genético e exames de ressonância magnética em pacientes com hipertrabeculação miocárdica _____ 33

Tabela 6- Relação entre teste genético e exames de Holter de 24h em pacientes com hipertrabeculação miocárdica _____ 34

Tabela 7 – Relação entre teste genético e parâmetros clínicos em pacientes com pacientes com cardiomiopatia hipertrófica _____ 36

Tabela 8: Relação entre os exames ecocardiográficos e o do teste genético em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica _____ 37

Tabela 9- Relação entre teste genético e exames de ressonância magnética em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica _____ 38

Tabela 10 - Relação entre teste genético e exames de Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica _____ 39

Tabela 11: Relação entre teste genético e parâmetros clínicos em pacientes com pacientes com cardiomiopatia dilatada _____ 41

Tabela 12: Relação entre os exames ecocardiográficos e o do teste genético em pacientes com cardiomiopatia dilatada _____ 42

Tabela 13- Relação entre teste genético e exames de ressonância magnética em pacientes com cardiomiopatia dilatada _____ 43

Tabela 14 – Relação entre teste genético e exames de Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia dilatada _____ 44

Tabela 15 - Comparação do teste genético entre a hipertrabeculação miocárdica e as cardiomiopatias dilatada e hipertrófica _____ 45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios ecocardiográficos para diagnóstico de hipertrabeculação	16
Quadro 2- Critérios pela ressonância magnética cardíaca para diagnóstico de hipertrabeculação	16

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Relação entre teste genético e exames de Holter de 24h em pacientes com hipertrabeculação miocárdica	35
Figura 2- Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. FC: frequência cardíaca	40
Figura 3 - Comparação do teste genético entre a hipertrabeculação miocárdica e as cardiomiopatias dilatada e hipertrófica	46

RESUMO

Novaretti JR. Avaliação genética e da função miocárdica em pacientes com hipertrabeculação [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

Introdução: A hipertrabeculação (HTB) miocárdica é caracterizada por excessiva trabeculação e recessos intratrabeculares profundos, podendo levar a eventos tromboembólicos, arritmias e insuficiência cardíaca. A base genética da HTB é pouco conhecida. **Objetivos:** Os objetivos desse estudo foram: 1) avaliar o teste genético (TG) utilizando o sequenciamento do exoma (SE) de pacientes com HTB e relacionar com dados clínicos e exames complementares cardiológicos como ecocardiograma transtorácico (ETT), ressonância magnética cardíaca (RMC) e Holter de 24h; 2) comparar esses dados com pacientes com CMP dilatada (CMP-D) e hipertrófica (CMP-H); 3) relacionar os TG de pacientes com HTB com os de CMP-H e CMP-D. **Metodologia:** Foram selecionados pacientes com HTB, com diagnóstico pelo ETT e/ou RMC. Os pacientes foram submetidos ao SE utilizando a técnica de sequenciamento massivo em paralelo na plataforma Illumina (Baltimore, Estados Unidos). **Resultados:** Foram incluídos 37 pacientes com HTB, com $46,8 \pm 15,7$ anos, sendo 19 (51,4 %) do gênero feminino; 28 pacientes com CMP-D, $56,5 \pm 12,8$ anos, sendo 13 (46,4%) do gênero feminino; e 28 pacientes com CMP-H, $52,2 \pm 17,3$ anos sendo 13 (46,4%) do gênero feminino. Em 29 (78,4%) pacientes com HTB o SE foi considerado não patogênico (NP) e em 8 (21,6%) pacientes o resultado foi

considerado patogênico ou provavelmente patogênico (P/PP). As variantes consideradas PP/P em pacientes com HTB foram: TTN (6 pacientes), MLK2 (1 paciente), MYH7 (1 paciente) e PNPLA (encontrada em um mesmo paciente com variante TTN). A variante referente ao gene CASZ1 (1 paciente) embora candidata, necessita de estudos adicionais confirmatórios de sua patogenicidade, dessa forma não foi considerada P/PP. As variantes consideradas P/PP em 11 (39%) pacientes com CMP-H foram: MYH7 (6 pacientes), TPM1 (1 paciente), MYBPC3 (2 pacientes), PRKAG2 (1 paciente) e TNNI3 (1 paciente), sendo que a variante MYH7 está presente também em 1 paciente com HTB. As variantes consideradas P/PP em 7 (25%) pacientes com CMP-D foram: FLNC (2 pacientes), TTN (3 pacientes) e LMNA (2 pacientes), sendo que a TTN também foi encontrada na HTB. Não houve variantes em comum encontradas entre a CMP-H e CMP-D. Em pacientes com HTB o grupo P/PP apresentou no Holter de 24h FC média superior ao grupo NP ($81,7 \pm 5,9$ vs $72,1 \pm 11,1$ bpm, $p=0,037$). E no grupo CMP-H a FC máxima também se mostrou mais elevada no grupo P/PP comparado ao NP ($141,2 \pm 25,3$ bpm vs $118,4 \pm 22,9$ bpm, $p=0,031$). Não houve associação estatisticamente significativa em relação ao TG na HTB, CMP-H e CMP-D. Houve relação entre parâmetros do ETT e da RMC com TG no grupo PP em pacientes com CMP-H e CMP-D. **Conclusão: nesse estudo se observou** que a base genética nessa doença foi menos comum do que se esperava, sugerindo que a HTB possa ser uma variação fenotípica dentre as cardiomiopatias. Foi observada pequena taxa de variantes patogênicas em comum entre essas cardiomiopatias. A FC mais alta foi relacionada a variantes P/PP na HTB e CMP-H, sugerindo maior gravidade. São necessários estudos adicionais com casuística maior para ratificar esses achados.

Palavras-chave: Hipertrabeculação, Genética, Exoma, Arritmia cardíaca, Eventos tromboembólicos, Insuficiência cardíaca, Teste genético

SUMMARY

Novaretti JR. Genetic evaluation and of myocardial function in patients with hypertrabeculation [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025

Introduction: Myocardium hypertrabeculation (HTB) is characterized by excessive trabeculation and deep intratrabecular recesses, mainly in the left ventricle cavity (LV), might taking to tromboembolic events, cardiac arrhythmias and heart failure.

There is a discussion whether HTB is a true cardiomyopathy (CMP) or just a fenotypic variation. **Objectives:** the objectives of this study were: 1) evaluation of the genetic test (GT) using the next generation sequencing (NGS) for patients with HTB and relation with clinical data as transtoracic echocardiogram (TTE), cardiac magnet resonance (CMR) and a 24h Holter; 2) compare these data with patients with dilated cardiomyopathy (D-CMP)

and hypertrophic (H-CMP); 3) relate the GT of patients with HTB with the ones with H-CMP and D-CMP. **Methodology:** patients with HTB diagnosed by TTE and/or CMR were selected. They were submitted to the NGS using the *massive parallel sequencing* platform (Illumina, Baltimore, USA). A comparison of between patients with HTB and D-CMP and H-CMP was done. **Results:** 37 patients with HTB were included, with $46,8 \pm 15,7$ years old, being 19 (51.4%) of female gender; 28 patients with D-CMP, $56,5 \pm 12,8$ years old, 13 (46.4%) of female gender; and 28 patients with H-CMP $52,2 \pm 17,3$ years old, being 13 (46.4%) off emale gender.

In 29 (78.4%) patients with HTB, the NGS was considered no patogenic (NP) and in 8 (21.6%) patients the result was considered pathogenic or likey pathogenic (P/PP). The variants considered PP/P in patients with HTB were: TTN (6 patients), MLK2 (1 patient), MYH7 (1 patient) and PNPLA (a same patient of other variant, TTN). The variant related to the gene CASZ1, despite being candidate, need further studies to confirm its pathogenecity. Therefore it was not considered as P/PP. The variants considered P/PP in 11 (39%) patients with H-CMP were MYH7 (6 patients), TPM1 (1 patient), MYBPC3 (2 patient), PRKAG2 (1 patient) and TTN13 (1 patient). The variant MYH7 was also present in one patient with HTB. The variants considered P/PP in 7 (25%) patients with D-CMP were: FLNC (2 patients), TTN (3 patients) and LMNA (2 patients). The variant TTN was also found in a patient with HTB. No variants were found in common between D-CMP and H-CMP. In patients with HTB the P/PP group presented at the 24h Holter, a superior average heart rate than NP group was found ($81,7 \text{ bpm} \pm 5,9$ vs $72,1 \pm 11,1 \text{ bpm}$, $p=0,037$). And in the H-CMP, the maximum heart rate was superior in the P/PP group compared with NP ($141,2 \text{ bpm} \pm 25,3 \text{ bpm}$ vs $118,4 \pm 22,9 \text{ bpm}$, $p=0,031$). There was not a significant association related to GT in HTB, H-CMPD and D-CMP. **Conclusion:** in this study it was observed that the genetic basis was less common than expected, suggesting that HTB might be a phenotype variation among cardiomyopathies. It was also observed small rate of pathogenic variants between these cardiomyopathies. The higher heart rate was related to P/PP variants in HTB and H-CMP. Additional studies with bigger casuistic will be necessary to ratify these findings.

Key words: Hypertrabeculation, Genetics, Exome, Cardiac arrhythmia, Thromboembolic events, Heart failure, Genetic test

INTRODUÇÃO

1.1. Definição de hipertrabeculação miocárdica

A hipertrabeculação (HTB) miocárdica é caracterizada por trabeculação excessiva e recessos intertrabeculares profundos, principalmente na cavidade ventricular esquerda (VE), podendo ocorrer também no ventrículo direito (VD). O miocárdio está dividido em 2 camadas, sendo a externa compactada e muitas vezes afilada, e a interna não compactada. Acomete geralmente o ápice e a região médio-ventricular, sendo que a base do VE é comumente poupada. Essa hipertrabeculação está associada a eventos tromboembólicos, arritmias atriais e/ou ventriculares e insuficiência cardíaca (IC), geralmente com fração de ejeção (FE) reduzida (1).

Sua prevalência é difícil de ser estimada, variando de 4,5 a 26 por 1.000 adultos referenciados a centros de ecocardiograma (ETT), sendo que na Austrália é considerada a terceira CMP mais comum em crianças, depois da dilatada e da hipertrófica (2).

Dessa forma, existe uma discussão na literatura se a HTB é uma CMP específica, primária, com diagnóstico e tratamento distintos das demais cardiopatias, ou apenas uma expressão fenotípica delas (2, 3). Portanto questiona-se o termo miocárdio não compactado (MNC) devendo ser substituído por HTB (3). Dessa forma nessa tese optou-se por utilizar o termo HTB. Apesar de cada vez mais notificada, seu significado clínico no paciente adulto ainda não está totalmente esclarecido, particularmente se o diagnóstico não estiver no contexto de acometimento familiar.

1.2. Embriologia

Admite-se que no desenvolvimento normal do coração, as trabeculações se expandem a partir do tubo primário inicial. Ao redor da 12^a. semana de gestação as paredes estão extensamente trabeculadas, coexistindo com as compactadas. A partir da 12^a semana da vida intrauterina, vai ocorrendo a compactação da base para o ápice e do epicárdio para

o endocárdio. Uma das hipóteses mais aceitas na literatura é que a HTB ocorra pela parada da compactação cardíaca na vida intrauterina (2, 4).

1.3. Aspectos clínicos

A HTB pode ser assintomática e ser diagnosticada por meio de rastreamento familiar a partir de membros afetados. Por outro lado, pode estar associado a complicações cardiovasculares.

Um estudo avaliou retrospectivamente 585 pacientes com HTB acompanhados durante 5,1 anos, foi observado que 38% dos pacientes tiveram eventos cardiovasculares (CV) maiores. 19% apresentaram IC, 11% arritmia ventricular, 3% embolia sistêmica, e 6% foram a óbito. Importante notar que a HTB foi considerada a principal variável independentemente associada aos eventos ($p < 0.05$) (5).

1.4- Critérios diagnósticos

O critério diagnóstico está baseado na relação não compactado/compactado (NC/C), utilizando exames de imagem como o ETT e/ou de RMC, sendo essa considerada o padrão ouro no diagnóstico da doença. O critério mais utilizado para o diagnóstico de HTB pelo ETT considera a presença de trabéculas conforme Jenni *et cols*, onde relação não compactado/compactado (NC/C) deve ser acima de 2 (5, 6). Já pela RMC, o critério mais aceito considera a relação NC/C acima de 2,3 (5). Mas, também podem ser utilizados outros critérios, de acordo com os Quadros 1 e 2 (1, 5, 6, 7).

Quadro 1 - Critérios ecocardiográficos mais aceitos para o diagnóstico de hipertrabeculação miocárdica

Critérios ecocardiográficos para diagnóstico de hipertrabeculação miocárdica
--

Chin: relação $X/Y \leq 0.5$, avaliado na região apical e parede livre do VE no final da diástole;

Jenni: relação NC/C >2 entre a camada não compactada e compactada, no final da diástole; região lateral, inferior e ápice, com evidência de recessos intertrabeculares de VE;

Stöllberger: >3 trabeculações proeminentes ou mais ao longo da borda endocárdica do VE, distinto de músculos papilares, falsos tendões ou bandas aberrantes;

Paterick: avaliação da dimensão das trabeculações, relação NC/C do miocárdio em imagens múltiplas em diferentes níveis ventriculares durante o ciclo cardíaco.

Notas: X: distância epicárdio-recesso trabecular; Y: epicárdio-pico trabecular; NC: não compactado; C- compactado; VE: ventrículo esquerdo;

Quadro 2- Critérios pela ressonância magnética cardíaca para diagnóstico de hipertrabeculação miocárdica

Critérios pela ressonância magnética cardíaca para diagnóstico de hipertrabeculação miocárdica

Petersen: avaliação das áreas de trabeculação (relação NC/C) avaliado em imagens múltiplas em diferentes níveis do ventrículo durante o ciclo cardíaco, com relação NC/C >2

Jacquier: massa trabeculada $>20\%$ do total medido no final da diástole

NC: não compactado; C: compactado; RMC: Ressonância Magnética Cardíaca; HTB; hipertrabeculação

Em metanálise realizada com objetivo de mostrar a prevalência da HTB na população acima de 12 anos, que incluiu 59 estudos, foi observada que a acurácia diagnóstica obtida pela RMC foi superior à do ETT (14,79 versus 1,28%) e variou entre as diferentes populações estudadas (8).

Com a evolução dos exames de imagem, particularmente da RMC, obtendo-se imagens mais precisas do coração, tem-se observado que a prevalência dessa doença tem aumentado. Todavia, o significado clínico dessas alterações não permanece muito claro, com o risco de ocorrer super diagnóstico, tratamento e acompanhamento desnecessários para o paciente

(8). Dessa forma, a avaliação genética deve ser considerada em casos duvidosos ou para rastreamento familiar.

1.5- Aspectos genéticos

Muitas variantes genéticas têm sido associadas à HTB (1, 3). Esses genótipos frequentemente podem se sobrepor a outras CMPs, como CMP-D CMP-H, com manifestações fenotípicas distintas (3,4,5). Além disso, evidência crescente suporta a consideração de outras condições clínicas como gestantes e atletas, os quais podem apresentar reversibilidade dos achados clínicos, e serem falsamente diagnosticados como doença por HTB. Um estudo que avaliou a prevalência de HTB em atletas, incluiu 1146 atletas entre 14 e 35 anos, e comparou com 415 controles saudáveis, demonstrando que atletas de alto desempenho possuem taxas aumentadas de trabéculas comparados com o grupo controle (18.3% versus 7.0%; $p \leq 0.0001$), e 8.1% dos atletas preenchiam os critérios convencionais para HTB (9). Esse é um dos contextos, onde o teste genético (TG) pode ser indicado.

A avaliação com o TG deve ser muito bem orientada pelo quadro clínico do paciente e da família. Estudos recentes têm mostrado aumento nas mutações genéticas associadas à HTB. Contudo a patogenicidade não foi demonstrada para todas as variantes. Em até 59% dos casos, o fenótipo da HTB tem sido associado com mutações genéticas, com predomínio da forma autossômica dominante (10).

Existe atualmente muitos genes envolvidos com a HTB, como TTN, MLK2, MYH7, DNAH11, PNPLA dentre outros, estando atrelados à função do sarcômero, banda Z, envelope nuclear, sarcolema e canais iônicos. Em análise recente com estudos de imagem cardíaca, utilizando o UK Biobank em 19.096 participantes, a análise genômica revelou 16 *loci* significativos contendo genes associados com fenótipos hemodinâmicos e regulação da arborização do citoesqueleto (1, 11) na HTB.

Em relação às recomendações, o TG tem indicação classe IIa em pacientes com fenótipo de HTB para estabelecer o diagnóstico e confirmar a relação entre a HTB e possível CMP (12).

A sociedade europeia para ritmo cardíaco (EHRA), recomenda a utilização do TG (13):

- 1- Em pacientes os quais o cardiologista estabeleceu diagnóstico clínico, baseado na história e no exame clínico do paciente;
- 2- Para pacientes com diagnóstico clínico de HTB, associado a outras manifestações cardíacas ou não cardíacas;
- 3- Para membros da família em seguimento à identificação da variante causadora da doença.

Contudo, tem menor positividade em casos isolados de HTB, com função normal do VE, sem associação a aspectos sindrômicos e sem história familiar.

As diretrizes americanas para IC (14) apontam que 20 a 35% dos pacientes com CMP idiopática possuem um familiar próximo que atende à definição de CMP, e essa CMP familiar inclui a identificação de HTB (14). Sugerem que muita atenção é necessária quando o diagnóstico de HTB é considerado. O TG pode ser indicado quando o diagnóstico é claro, e particularmente na presença de disfunção miocárdica, aspectos sindrômicos ou história familiar de CMP (14). Uma relação cuidadosa entre fenótipo e genótipo é necessária para caracterizar melhor a arquitetura genética da HTB (14).

Apesar de quase 30 anos desde a descrição inicial da HTB, o prognóstico desses pacientes permanece incerto. Em estudo com 339 pacientes com diagnóstico de HTB pelos critérios de Jenni, Chin (pelo ETT) e Petersen (pela RMC), acompanhados entre 2000 e 2016, com idade média de 47, 4 anos, 54% homens, a FEVE <50% estava presente em 48 % dos pacientes. 59 desses pacientes, durante acompanhamento médio de 6,3 anos, foram a óbito. Comparando com a população geral americana, tiveram sobrevida geral reduzida ($p<0.001$) (15).

Com a evolução da técnica de SE, laboratórios clínicos estão atuando com um catálogo de TG cada vez mais crescente, realizando genotipagem, painéis genéticos, exomas, genomas, transcriptomas, e ensaios epigenéticos para distúrbios genéticos, procurando dar mais suporte clínico no diagnóstico de pacientes com HTB (16).

Pela expressão fenotípica das doenças e possível implicação genética, novos desafios surgiram na interpretação do TG. Dessa maneira, criou-se uma classificação dos achados

em 5 tipos: benigna, provavelmente benigna, de significado incerto, provavelmente patogênica e patogênica. Essa classificação é utilizada para descrever as variantes identificadas nos genes que causam distúrbios mendelianos, que tem objetivo orientar a condução clínica dos pacientes (16).

Com objetivo de fornecer informações complementares sobre o tema, a OMIM, um compêndio de genes humanos e fenótipos genéticos, de livre acesso e atualizado diariamente, editado pelo Instituto de medicina genética McKusick-Nathans, da Johns Hopkins University, apresenta as áreas clínicas onde o gene e suas variantes podem estar envolvidos (17).

A HTB tem sido também muito relatada em associação com cardiopatias congênitas. Essas associações incluem anomalias coronárias, ausência da valva pulmonaar, atresia pulmonar, atresia da valva tricúspide, origem anomala da artéria descendente anterior, transposição dos grandes vasos da base, defeitos septais atriais e anomalia de Ebstein. Acredita-se que esses achados sejam infrequentes no adulto porque as manifestações devem ocorrer na infância. Em análise de 202 pacientes, encontrou-se em 24 dos pacientes (12%) varias formas de cardiopatia congenita, incluindo estenoses da via de saída do VE, anomalia de Ebstein e tetralogia de Fallot (18).

As mutações sarcoméricas contribuem com proporção significativa (29%) dos casos de HTB, conforme mostrado em um estudo de coorte. A distribuição de seus genes confirma sua heterogeneidade abrindo novas perspectivas para o TG em pacientes com HTB e seus familiares, pelo risco de CMP. Entretanto a presença dessas mutações não pode ser diretamente relacionado com o fenótipo do paciente (19).

As cardiopatias hereditárias como a CMP hipertrófica e dilatada, a então chamada arritmogênica do VD, a HTB e a CMP restritiva, possuem componente substancial genético e predis põem à morte súbita. Assim apresentam grande incentivo para identificar e sequenciar os genes em indivíduos afetados, para identificar variantes patogênicas. Com a maior disponibilidade do TG, particularmente pela técnica de SE, essa ferramenta pode se tornar poderosa para identificar pacientes ainda na fase pré-clínica. Todavia, a heterogeneidade do *locus* e do alelo são a regra, assim como a diversidade clínica, com penetrância diminuída em portadores de variantes patogênicas. Desafios remanescentes

incluem o entendimento ainda incompleto do espectro entre as formas benignas e patogênicas das variantes nos genes com CMP, sendo ainda hoje fonte de resultados inconclusivos, mesmo na era pós genômica (20).

Considerando também a HTB como CMP de origem genética, porém com ainda poucos dados sobre a origem da mutação, foi caracterizado o espectro genético da HTB, em estudo prospectivo de coorte com 95 pacientes. Os autores avaliaram pela investigação molecular de 107 genes envolvendo CMP e arritmia e encontraram 52 variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas, sendo que os genes mais prevalentes foram TTN, HCN4, MYH7 e RYR2. Observou-se 13 genes previamente relatados e 10 novos candidatos. Concluíram, portanto, que a HTB é basicamente uma doença genética, suportando o aconselhamento genético e a triagem familiar. Ainda, que o espectro genético da HTB seja próximo ao observado na CMP-D, também possui genes específicos, como o HCN4 (21).

1.6 Aspectos terapêuticos

Apesar de haver um crescente número de relatos entre a relação genótipo-fenótipo, esse binômio continua sendo um grande desafio na prática médica.

Com objetivo de comparar o efeito da terapia de ressincronização cardíaca (TRC) em pacientes com HTB, foram analisados num estudo 52 pacientes com IC e candidatos à TRC. Concluíram que pacientes com HTB obtiveram resposta superior aos portadores apenas de DCM. E que quanto maior a área não compactada, maior a chance de resposta à terapia mostrando que o volume da trabeculação pode ter influência na resposta ao tratamento (22).

Como a HTB e as outras CMP podem ter uma base genética em comum, com fenótipos diferentes, faz-se necessário a comparação dos achados genéticos da HTB com diferentes CMP.

Em nosso meio ainda não dispomos de dados do SE desses pacientes com HTB, e sua relação com dados clínicos e de exames cardiológicos com ETT, RMC e Holter 24h, e comparação com outras CMP.

2- OBJETIVOS

Os objetivos desse estudo foram:

- 1) avaliar o teste genético (TG) utilizando o sequenciamento do exoma (SE) de pacientes com HTB e relacionar com dados clínicos e exames complementares cardiológicos como ecocardiograma transtorácico (ETT), ressonância magnética cardíaca (RMC) e Holter de 24h;
- 2) comparar esses dados com pacientes com CMP-H e CMP-D;
- 3) relacionar os TG de pacientes com HTB com os de CMP-H e CMP-D.

3-METODOLOGIA

3.1- População e amostra do estudo

Esse estudo retrospectivo com pacientes com MNC diagnosticados pelo ETT e/ou RMC, que foram comparados com 2 grupos de pacientes, com CMP-D e CMP-H, em acompanhamento no ambulatório do Instituto do Coração (InCor), HC-FMUSP. É um projeto de tese de doutorado (CAPPesq 152/09, SDC 3223/08.139). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As variáveis clínicas avaliadas nesse estudo foram: idade, gênero, classe funcional (CF) da New York Heart Association, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, doença arterial coronariana estável e tabagismo.

Dessa forma, foram analisados os dados do SE, e os parâmetros clínicos, ETT, RMC e Holter 24h.

O período de acompanhamento e coleta de dados dos pacientes no ambulatorio foi entre 2018 e 2023.

3.2- Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo:

- Pacientes com diagnóstico de HTB avaliados pelo ETT e/ou RMC
- Pacientes que realizaram TG (exoma);
- Pacientes que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3- Critérios de exclusão

Foram excluídos desse estudo:

- Pacientes com outras cardiopatias ou doenças sistêmicas graves;

- Pacientes com diagnóstico de HTB, mas que se recusaram a participar do estudo.

3.4. Exames realizados

3.4.1- Estudo genético

3.4.1.1. Coleta de amostra biológica para extração do DNA

As amostras foram submetidas a SE e Sanger após a coleta de sangue total em tubos de EDTA. A coleta seguiu as normas de higiene e segurança estabelecidas para este fim, tendo sido efetuada por profissionais treinados e habilitados. O DNA dos participantes foi purificado a partir do sangue total, utilizando equipamentos de automatização, de acordo com recomendações do fabricante.

Todas as amostras de DNA genômica purificadas foram analisadas quanto à sua integridade, qualidade e quantidade. Para análise de integridade, as amostras foram submetidas a eletroforese em gel a 0,8%, para verificação de degradação. Para a análise de qualidade, as amostras foram verificadas em espectrofotômetro Nanodrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, colocar o local da empresa) e a razão 260/280 e 260/230 avaliada como medida de verificação de pureza do DNA em relação ao RNA e contaminação de proteína, fenol, guanidina ou outro contaminante.

3.4.1.2- Sequenciamento de nova geração (SE)

Para os casos-índice foi realizado o SE, utilizando a técnica de sequenciamento massivo em paralelo na plataforma Illumina (Baltimore, Estados Unidos). Para os exomas, foi realizada uma cobertura média das regiões exônicas de 100x com 95% de cobertura. No processo, as amostras de DNA genômico foram fragmentadas utilizando enzimas específicas que, além de fragmentar, ligam sequências adaptadoras nas extremidades dos fragmentos gerados (chamados de *tag*). Esses fragmentos foram amplificados utilizando oligonucleotídeos específicos para as regiões adaptadoras.

Para o SE o kit Twist (Twist Bioscience) de preparo de biblioteca escolhido foi baseado em “captura”, utilizando sondas biotiniladas complementares às regiões exônicas. A captura foi feita por meio da hibridização das sondas com os fragmentos amplificados na

etapa anterior, seguida de purificação com *beads* com estreptavidina, que se liga fortemente com a biotina das probes. Esses fragmentos “capturados” são purificados e amplificados. Nesta última amplificação, são adicionados os indexes nas extremidades 5’ e 3’ de cada fragmento. Esses indexes são sequências de DNA específicas para a cada amostra e funcionam como identificadores após o sequenciamento, de forma que após término do preparo das bibliotecas, seja possível misturar as amostras para serem sequenciadas.

3.4.1.3- Análise dos dados

Após o sequenciamento, o equipamento gerou dados para cada amostra em formato FASTQ. Após processamento por bioinformática e geração dos arquivos em (BAM/CRAM e VCF, os dados foram então analisados por médicos geneticistas, no laboratório de Genética e cardiologia molecular do Instituto do coração, HCFMUSP).

O processamento do dado FASTQ até a geração de um arquivo com as variantes genéticas dos pacientes seguiu o seguinte processo abaixo.

Pré-processamento dos dados: a partir da sequência bruta (FASTQ), foi realizada a checagem de qualidade e "limpeza" dos dados para posteriormente fazer o alinhamento com o genoma de referência para a geração do arquivo BAM. Neste processo quatro etapas foram realizadas – mapeamento dos *reads*, marcação de duplicatas, realinhamento ao redor de Indels e recalibração dos *scores* de qualidade das bases.

Chamada de variantes: o HaplotypeCaller foi rodado para a chamada de variantes. O arquivo BAM de cada amostra foi usado para criar um outro arquivo chamado VCF (Variant Call File), que contém a lista de todas as variantes genéticas encontradas que diferem do genoma referência. Além disso, nesta etapa ocorreu o cálculo do genótipo para cada variante (se é homozigoto ou heterozigoto).

Anotação das variantes e filtragem dos dados: utilizou-se o Franklin by Genoox para anotação funcional e priorização das variantes.

As variantes foram classificadas como patogênicas (P) ou provavelmente patogênicas (PP), e as não patogênicas (NP), variantes de significado indeterminado provavelmente benignas e benignas, segundo as diretrizes do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) (16).

Achados incidentais ou secundários apenas foram reportados caso estivessem presentes entre a lista de recomendações de achados incidentais publicado pela ACMG (16).

3.4.2-Ecocardiograma Transtorácico

Os pacientes foram submetidos a estudo ecocardiográfico unidimensional, bidimensional, com Doppler pulsado, contínuo e em cores, utilizando aparelhos disponíveis no mercado equipado com transdutor multi-frequencial. A documentação dos exames foi realizada e gravada em CD. Os seguintes cortes foram adquiridos: para-esternal eixo longo, para-esternal eixo curto ao nível de aorta/átrio esquerdo, ao nível de valva mitral e ao nível de músculo papilar, e apical 4 e 2 câmaras (23)

Foram analisados os seguintes índices ecocardiográficos:

Diâmetros diastólico atrial esquerdo (AE), diâmetro diastólico final (DDF) e sistólico final (DSF), fração de ejeção e massa do VE. Para a determinação da massa do VE em gramas, foi utilizada a seguinte fórmula: $\text{massa} = 1.04 [(\text{DDF} + \text{EPP} + \text{ESIV})^3 - \text{DDFVE}^3] \times 0.8 + 0.6$, onde, DDF corresponde à dimensão interna do VE, EPP corresponde à espessura da parede posterior, ESIV corresponde à espessura do septo interventricular, 1.04 indica a gravidade específica do miocárdio, e 0.8 é o fator de correção.

Para o diagnóstico ecocardiográfico de HTB pelo ETT foram considerados a presença de trabéculas com relação NC/C conforme criterios de *Jenni e cols* (5, 6, 23).

3.4.3. Holter de 24 horas

Os exames foram realizados em aparelho da *Seer Light Recorder* (GE Healthcare, Illinois, USA) com 3 canais, à base de pilhas, com realização de gravação no intervalo de 21 a 24 horas e analisados pelo programa da GE Healthcare (Illinois, USA). Esse exame foi utilizado para avaliar as seguintes informações:

- Frequência cardíaca mínima, média e máxima;
- Densidade de extrassístoles

3.4.4- Ressonância magnética cardíaca

A RMC é considerada o método de imagem de maior acurácia no diagnóstico de HTB, pois permite a confirmação diagnóstica pelo delineamento entre o tecido NC/C.

O critério mais utilizado para o diagnóstico de HTB é o de Petersen, onde a relação NC/C deve ser $> 2,3$, no eixo longo, no local de maior trabeculação, no final da diástole (sensibilidade de 86% e especificidade de 99%) (7).

Os parâmetros analisados foram: FE, Relação NC/C, massa ventricular, VDF de VE, VSF de VE, DDF de VE, DSF de VE e FE de VD

3.5- Análise estatística

Foram descritas as características qualitativas avaliadas segundo grupo com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a associação com uso de testes qui-quadrado ou testes da razão de verossimilhanças, as características quantitativas foram descritas segundo grupos com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana e quartis) para identificar entre quais grupos ocorreram as diferenças. As características qualitativas foram descritas em cada grupo segundo o teste genético com uso frequências absolutas e relativas e verificada a associação com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos (teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhanças), as características quantitativas em cada grupo foram descritas segundo teste genético e comparadas com uso de testes t-Student não pareado ou testes Mann-Whitney (Kirkwood e Sterne, 2006).

As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS *for Windows* (Nova Iorque, Estados Unidos), versão 22.0 e tabulados com uso do *software* Microsoft-Excel 2013 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4- RESULTADOS

4.1. Dados clínicos em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

Foram analisados 37 pacientes com idade média de 46,8 \pm 15,7 anos, sendo 19 (51,4%) do gênero feminino. A CF informada indicou que 68,8% estavam em CF I e 31,2% em CF II. A presença de comorbidades estão descritas na **Tabela 1**.

Tabela 1- Presença de comorbidades encontradas em pacientes com hipertrabeculação.

Comorbidades	Número de pacientes	% do total
Hipertensão arterial sistêmica	10	27
Diabetes mellitus tipo 2	5	13,5
Dislipidemia	9	24,3
DAC	3	8,1
Tabagismo	4	13,8

DAC: doença arterial coronariana

4.2. Dados genéticos em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

O TG considerado NP foi encontrado em 29 (78,4%) dos pacientes.

Foram encontradas 10 variantes distintas em 37 pacientes (27s (**Tabela 2**)).

Foram encontradas variante dos genes CASZ1, que embora candidata a patogênica, ainda necessita de estudos confirmatórios sobre sua patogenicidade (**Tabela 2**).

Tabela 2- Identificação das variantes encontradas no sequenciamento do exoma em pacientes com hipertrabeculação miocárdica.

Identificação da variante	N pacientes
DSG2	2
TNNI3	1

CASZ1	1
MYH7	6
TTN	6
FHOD3	1
MYLK2	1
DES	1
PNPLA	1
MIB1	1 (4,8)

Entre os 8 pacientes (21,6%) cujas variantes foram consideradas P/PP, foram identificados seis pacientes com variante TTN; 1 com MLK2; 1 com MYH7 e 1 com PNPLA (encontrado em um mesmo paciente com variante TTN).

4.3. Parâmetros clínicos em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

Não se observou significância estatística entre os parâmetros clínicos e os resultados do TG (Tabela 3).

Tabela 3 -Relação entre teste genético e parâmetros clínicos em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
Idade (anos)			0,324**
média ± DP	45,5 ± 16,2	51,8 ± 13,3	
mediana (p25; p75)	46 (31,5; 55,5)	55 (40,8; 63,8)	
Gênero, n (%)			0,693*
Masculino	15 (51,7)	3 (37,5)	
Feminino	14 (48,3)	5 (62,5)	
CF (I-IV NYHA), n (%)			0,681*

I	17 (70,8)	5 (62,5)	
II	7 (29,2)	3 (37,5)	
HAS, n (%)			>0,999*
Não	21 (72,4)	6 (75)	
Sim	8 (27,6)	2 (25)	
DM, n (%)			>0,999*
Não	25 (86,2)	7 (87,5)	
Sim	4 (13,8)	1 (12,5)	
DLP, n (%)			0,373*
Não	23 (79,3)	5 (62,5)	
Sim	6 (20,7)	3 (37,5)	
DAC, n (%)			>0,999*
Não	26 (89,7)	8 (100)	
Sim	3 (10,3)	0 (0)	
Outras doenças, n (%)			>0,999*
Não	24 (82,8)	7 (87,5)	
Sim	5 (17,2)	1 (12,5)	
Tabagismo, n (%)			0,557*
Não	25 (86,2)	8 (100)	
Sim	4 (13,8)	0 (0)	

CF: classe funcional; NYHA New York Heart Association; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; DAC: doença arterial coronariana; * **Teste qui-quadrado. *Teste exato de Fisher

4.4. Exames ecocardiográficos transtorácicos em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

Todos os pacientes foram submetidos ao ETT. Os resultados encontram-se abaixo de acordo com o resultado do TG (**Tabela 4**). Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com TG P/PP e NP.

Tabela 4- Relação entre os exames ecocardiográficos e o do teste genético em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
ETT			
FEVE (%)			0,236**
média ± DP	43,5 ± 12,7	37,4 ± 12,6	
mediana (p25; p75)	44 (33; 54,5)	38 (25,5; 43,3)	
AE			0,543**
média ± DP	39,2 ± 7,5	36,9 ± 14,7	
mediana (p25; p75)	40 (33; 43,5)	39,5 (36; 46,3)	
DDFVE			0,392**
média ± DP	56,8 ± 10,3	60,4 ± 10,1	
mediana (p25; p75)	56,5 (47,8; 62)	60 (51,5; 70)	
DSFVE			0,364**
média ± DP	44,6 ± 12,7	49,3 ± 10,7	
mediana (p25; p75)	42 (33,5; 51)	50,5 (40,3; 59,8)	
VOL. SIST. (ml)			0,740**
média ± DP	99,3 ± 61,7	88,3 ± 33,4	
mediana (p25; p75)	87 (56; 107,5)	86 (57,3; 121,5)	
VOL. DIAST. (ml)			0,219**
média ± DP	168,1 ± 82,2	110,5 ± 61,7	
mediana (p25; p75)	160 (112,5; 216,5)	104,5 (54,3; 172,8)	
Índice massa (g/m²)			0,757**
média ± DP	101,4 ± 42,8	96,5 ± 18,3	
mediana (p25; p75)	87 (77; 110,5)	93 (86; 104,3)	

FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; AE: diâmetro do átrio esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo; VOL.SIST: volume sistólico final; VOL.DIAST: volume diastólico final; ** Teste t-Student não pareado.

4.5. Ressonância magnética cardíaca em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

O exame de RMC foi considerado positivo, com critérios definidos para o diagnóstico de HTB em todos os 37 pacientes. Os resultados encontram-se abaixo de acordo com o resultado do TG (Tabela 5).

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes com TG P/PP e NP.

Tabela 5- Relação entre teste genético e exames de ressonância magnética em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
FE DA RMC			0,911**
média ± DP	44,4 ± 13,8	45 ± 12,3	
mediana (p25; p75)	46 (31,5; 55,8)	43 (39,3; 51,8)	
VALOR DA RELAC NC/C			0,772**
média ± DP	3,5 ± 1,4	3,3 ± 0,9	
mediana (p25; p75)	3 (2,8; 3,6)	3 (2,6; 4,2)	
Massa (g/m²)			0,429**
média ± DP	71,6 ± 29,6	62,9 ± 13,6	
mediana (p25; p75)	66 (48; 87)	65 (48,8; 70,8)	
VDFVE (ml)			0,732**
média ± DP	198,9 ± 107,4	185,3 ± 44,4	
mediana (p25; p75)	164,5 (133,5; 232)	167 (155,5; 227)	
VSFVE (ml)			0,780**
média ± DP	118,4 ± 96,7	108,4 ± 48,1	
mediana (p25; p75)	86,5 (58; 154,8)	95 (79; 148,3)	
DDFVE (mm)			0,640**
média ± DP	60,2 ± 13,4	57,9 ± 7,6	
mediana (p25; p75)	55,5 (50; 68,3)	56 (51,8; 65,5)	
DSFVE			0,802**
média ± DP	48,9 ± 15,4	47,4 ± 10,1	
mediana (p25; p75)	42,5 (37,8; 58,5)	46 (43; 55,5)	
FEVD			0,914**
média ± DP	51,2 ± 11,5	50,6 ± 13,6	
mediana (p25; p75)	53 (44; 59)	54,5 (36; 63,3)	

FE: fração de ejeção; NC/C não compactado/compactado; VDFVE: volume diastólico final de ventrículo esquerdo;

VSF VE: volume sistólico final de ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo;

DSF VE: diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito

** Teste t-Student não pareado

4.6. Holter de 24h em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

Os resultados encontram-se abaixo de acordo com o TG (**Tabela 6**). Observou-se diferença estatística onde o grupo P/PP apresenta FC média maior que o grupo NP (72,1 bpm ± 11,1

bpm vs $81,7 \text{ bpm} \pm 5,9 \text{ bpm}$, $p=0,037$). Não se observou diferença estatística nos demais parâmetros (Tabela 6 e Figura 1).

Tabela 6- Relação entre teste genético e exames de Holter de 24h em pacientes com hipertrabeculação miocárdica

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
HOLTER FC média			0,037**
média \pm DP	$72,1 \pm 11,1$	$81,7 \pm 5,9$	
mediana (p25; p75)	72 (65; 80)	82 (75; 87)	
FC mínima			0,947**
média \pm DP	$52,8 \pm 12,8$	$52,4 \pm 3,2$	
mediana (p25; p75)	51 (46; 56)	51 (50; 56)	
FC máxima			0,244**
média \pm DP	$123 \pm 18,8$	$132,6 \pm 18,5$	
mediana (p25; p75)	120 (113,5; 128)	134 (118; 149)	
Densidade (ES/24h)			0,097 ϕ
média \pm DP	$1700,6 \pm 3700,3$	$1703 \pm 2207,5$	
mediana (p25; p75)	66 (10,5; 1672,5)	744,5 (524,5; 2969,3)	

FC: frequência cardíaca; ES: extrassístole/ minuto; ** Teste t-Student não pareado; ϕ Teste Mann-Whitney; DP: desvio-padrão

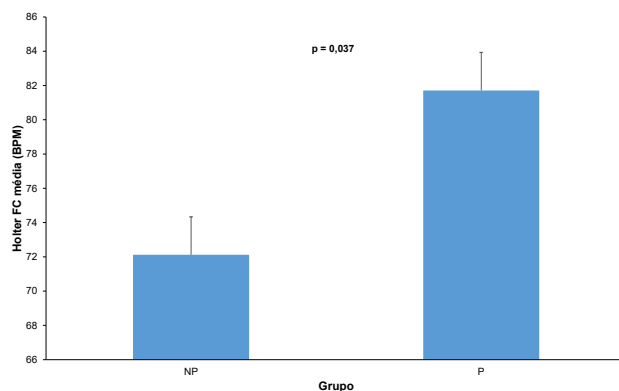


Figura 1- Relação entre teste genético, frequência cardíaca média e exames de Holter de 24h em pacientes com hipertrabeculação miocárdica, obtidas no Holter de 24h . FC: frequência cardíaca; NP: não patogênico; P: patogênico ou provavelmente patogênico; teste qui-quadrado

4.7. Resultado do teste genético nas cardiomiopatias hipertrófica e dilatada

Foram analisados 28 pacientes com CMP-H, com idade média $52,2 \pm 17,3$ anos, sendo 13 (46,4%) do gênero feminino, e 28 pacientes com CMP-D, com idade média $56,5 \pm 12,8$ anos, sendo 13 (46,4%) do gênero feminino.

As variantes consideradas P/PP em 11 pacientes com CMP-H foram: MYH7 (6 pacientes), TPM1 (1 paciente), MYBPC3 (2 pacientes), PRKAG2 (1 paciente) e TNNI3 (1 paciente), sendo que a variante MYH7 está presente em comum em pacientes com a HTB.

As consideradas P/PP na CMP-D em 7 (25%) pacientes foram: FLNC (2 pacientes), TTN (3 pacientes) e LMNA (2 pacientes), sendo que a TTN também foi encontrada em pacientes com HTB. Não houve variantes em comum encontradas entre pacientes com CMP-H e CMP-D.

4.8. Parâmetros clínicos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Em relação aos parâmetros clínicos e TG na CMP-H, observa-se que a idade ($p=0,003$) e presença de HAS ($p=0,04$) apresenta diferença estatística (Tabela 7).

Tabela 7 – Relação entre teste genético e parâmetros clínicos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
Idade (anos)			0,003**
média \pm DP	59,5 \pm 14	40,9 \pm 16,1	
mediana (p25; p75)	60 (55,5; 69)	47 (24; 58)	
Gênero, n (%)			0,934
Masculino	9 (52,9)	6 (54,5)	
Feminino	8 (47,1)	5 (45,5)	
CF (I-IV NYHA), n (%)			0,364#
I	7 (43,8)	5 (50)	
II	6 (37,5)	5 (50)	
III	2 (12,5)	0 (0)	
IV	1 (6,3)	0 (0)	
HAS, n (%)			0,041*
Não	8 (47,1)	10 (90,9)	

Sim	9 (52,9)	1 (9,1)	0,355*
DM, n (%)			
Não	12 (70,6)	10 (90,9)	>0,999*
Sim	5 (29,4)	1 (9,1)	
DLP, n (%)			0,505*
Não	12 (70,6)	8 (72,7)	
Sim	5 (29,4)	3 (27,3)	>0,999*
DAC, n (%)			
Não	15 (88,2)	11 (100)	>0,999*
Sim	2 (11,8)	0 (0)	
Outras doenças, n (%)			>0,999*
Não	12 (70,6)	7 (63,6)	
Sim	5 (29,4)	4 (36,4)	

CF: classe funcional; NYHA New York Heart Association; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; DAC: doença arterial coronariana **Teste qui-quadrado; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças

4.9. Exames ecocardiográficos transtorácicos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Na análise dos resultados obtidos entre parâmetros clínicos e de exames complementares com o TG na CMP-H, observa-se que houve diferença estatística em relação ao parâmetro parede posterior de VE (P/PP: $9,7 \pm 1,8\text{mm}$ vs NP $12,1 \pm 2\text{mm}$, $p=0,005$). Nos demais parâmetros não houve diferença (Tabela 8).

Tabela 8: Relação entre os exames ecocardiográficos e o do teste genético em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
ETT			
FEVE (%)			0,730**
média \pm DP	$63,1 \pm 11,8$	$61,6 \pm 11,5$	
mediana (p25; p75)	66 (61; 70)	65 (57; 67)	
AE			0,081**
média \pm DP	$47,1 \pm 7,4$	$41,9 \pm 7,3$	
mediana (p25; p75)	47 (43; 50,5)	40 (36; 51)	
DDFVE			0,105**
média \pm DP	$49,6 \pm 7,1$	$44,4 \pm 9,3$	
mediana (p25; p75)	49 (44; 53)	44 (37; 47)	
DSFVE			0,479**
média \pm DP	$32,1 \pm 8,5$	$29,6 \pm 9$	
mediana (p25; p75)	32 (27; 33)	29 (24; 29)	

VOL. SIST. (ml)			0,781**
média ± DP	63,9 ± 48,4	57,8 ± 55,9	
mediana (p25; p75)	44 (32; 83)	30 (23,5; 90)	
VOL. DIAST. (ml)			0,157**
média ± DP	101,1 ± 61,9	68,7 ± 30,2	
mediana (p25; p75)	97 (44; 130)	62 (45; 92,5)	
Índice massa (g/m²)			0,391**
média ± DP	166,4 ± 83,6	141,3 ± 56,4	
mediana (p25; p75)	146 (121,5; 183)	138 (124; 141)	
Espessura relativa parede			0,113**
média ± DP	0,57 ± 0,12	0,66 ± 0,18	
mediana (p25; p75)	0,6 (0,47; 0,65)	0,63 (0,49; 0,78)	
SEPTO VE			0,064**
média ± DP	15,7 ± 3,7	18,5 ± 3,7	
mediana (p25; p75)	16 (12,5; 19)	20 (15; 20)	
P. POST.VE (mm)			0,005**
média ± DP	12,1 ± 2	9,7 ± 1,8	
mediana (p25; p75)	12 (10,5; 13)	9 (8; 11)	

FEVE: fração de ejeção de VE; VE: ventrículo esquerdo FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; AE: diâmetro do átrio esquerdo; DDF VE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo; VOL. SIST: volume sistólico final; VOL.DIAST: volume diastólico final ; ** Teste t-Student não pareado.

4.10. Ressonância magnética cardíaca em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Na relação entre os dados entre a RMC com o TG na CMP-H, observa-se que não houve diferença estatística nos parâmetros avaliados (Tabela 9).

Tabela 9- Relação entre teste genético e exames de ressonância magnética em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
FE DA RM			0,578**
média ± DP	63,6 ± 14,1	67,7 ± 17,3	

mediana (p25; p75)	63 (53,5; 75)	67,5 (60,8; 80,5)	
Massa (g/m²)			0,805**
média ± DP	23,6 ± 35,4	19,7 ± 12,3	
mediana (p25; p75)	12,2 (2,5; 26,8)	19,5 (7,2; 33,3)	
Espessura septo VE (mm)			0,678**
média ± DP	16,7 ± 5,6	17,7 ± 5	
mediana (p25; p75)	17,5 (11,3; 22)	16 (14,5; 20)	
VDFVE (ml)			0,850**
média ± DP	139,4 ± 63,2	134,1 ± 54,3	
mediana (p25; p75)	162 (94,5; 179,5)	125 (94; 156,5)	
VSFVE (ml)			0,813**
média ± DP	51,2 ± 22,3	56 ± 55,1	
mediana (p25; p75)	56 (34,5; 70,5)	43 (25; 62,5)	
DDFVE (mm)			0,287**
média ± DP	53,1 ± 10,3	48 ± 9,4	
mediana (p25; p75)	52 (46,5; 56)	44 (42; 51,5)	
DSFVE			0,523**
média ± DP	35,6 ± 15,5	31 ± 14	
mediana (p25; p75)	34 (23,5; 43,5)	27 (23,5; 34,5)	
FEVD			0,519**
média ± DP	58,3 ± 9,4	61,8 ± 13,1	
mediana (p25; p75)	55 (51,5; 64)	64,5 (52; 72)	

RMC: ressonância magnética cardíaca; FE: fração de ejeção; NC/C não compactado/compactado; VDFVE: volume diastólico final de ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final de ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito; ** Teste t-Student não pareado;

4.11. Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Observou-se que houve diferença estatística em relação à FC máxima, onde o grupo P/PP apresenta FC máxima maior que o grupo NP (p= 0,031). Nos demais parâmetros não houve diferença (Tabela 10 e Figura 2)

Tabela 10 - Relação entre teste genético e exames de Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
HOLTER			
FC média			0,423**
média ± DP	73,1 ± 13	76,8 ± 8,9	
mediana (p25; p75)	72 (64,5; 78,8)	74 (70; 86)	
FC mínima.			0,361**
média ± DP	51,1 ± 6,6	48,4 ± 7,3	
mediana (p25; p75)	51 (46,8; 55)	48 (41,5; 53,3)	
FC máxima			0,031**
média ± DP	118,4 ± 22,9	141,2 ± 25,3	
mediana (p25; p75)	114,5 (101,8; 126)	138,5 (128,5; 165)	
Densidade (ES/24h)			0,666ϕ
média ± DP	770,2 ± 1450,8	697,4 ± 1706,2	
mediana (p25; p75)	103 (25; 1076,3)	89,5 (4,8; 423,5)	

FC: frequência cardíaca; ES: extra-sístoles ** Teste t-Student não pareado; ϕ Teste Mann-Whitney

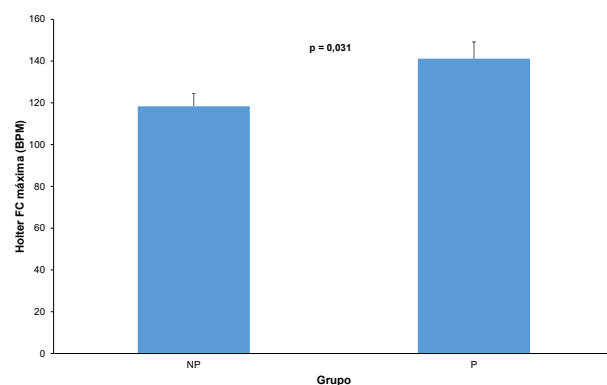


Figura 2- Relação entre teste genético, frequência cardíaca média e exames de Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, obtidas no Holter de 24h. FC: frequência cardíaca; NP: não patogênico; P: patogênico ou provavelmente patogênico; teste qui-quadrado

4.12. Parâmetros clínicos em pacientes com cardiomiopatia dilatada

Entre os parâmetros clínicos de pacientes com CMP-D, em relação ao TG, observou-se diferença apenas em relação à idade ($p=0,017$). Nos demais parâmetros não se observou diferença (Tabela 11).

Tabela 11: Relação entre teste genético e parâmetros clínicos em pacientes com cardiomiopatia dilatada

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
Idade (anos)			0,017**
média \pm DP	59,8 \pm 12,1	46,7 \pm 10,4	
mediana (p25; p75)	59 (50; 71)	44 (39; 53)	
Gênero, n (%)			>0,999*
Masculino	11 (52,4)	4 (57,1)	
Feminino	10 (47,6)	3 (42,9)	
CF (I-IV NYHA), n (%)			0,104#
I	6 (40)	3 (60)	
II	9 (60)	1 (20)	
IV	0 (0)	1 (20)	
HAS, n (%)			0,639*
Não	15 (71,4)	6 (85,7)	
Sim	6 (28,6)	1 (14,3)	
DM, n (%)			0,633*
Não	14 (66,7)	6 (85,7)	
Sim	7 (33,3)	1 (14,3)	
DLP, n (%)			>0,999*
Não	13 (61,9)	4 (57,1)	
Sim	8 (38,1)	3 (42,9)	
DAC, n (%)			0,250*
Não	21 (100)	6 (85,7)	
Sim	0 (0)	1 (14,3)	
Outras doenças, n (%)			0,290*
Não	16 (76,2)	7 (100)	
Sim	5 (23,8)	0 (0)	

CF: classe funcional; NYHA New York Heart Association; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; DAC: doença arterial coronariana; * Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças

4.13. Exames ecocardiográficos transtorácicos em pacientes com cardiomiopatia dilatada

Os dados de ETT obtidos em pacientes com a CMP-D mostram aumento dos seguintes parâmetros no grupo P/PP: AE ($p=0,018$), DDFVE ($p=0,037$), DSFVE ($p=0,036$) e redução da espessura relativa da parede ($p=0,032$), sugerindo remodelamento ventricular. Nos demais parâmetros não houve diferença (Tabela 12).

Tabela 12: Relação entre os exames ecocardiográficos e o do teste genético em pacientes com cardiomiopatia dilatada

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
ECO FEVE (%)			0,055**
média \pm DP	39,8 \pm 10,5	30,9 \pm 8,7	
mediana (p25; p75)	40 (32,3; 47,3)	26 (25; 39)	
AE			0,018**
média \pm DP	40,8 \pm 7,7	50 \pm 9,8	
mediana (p25; p75)	39,5 (36,3; 44)	50 (39; 53)	
DDFVE			0,037**
média \pm DP	55,2 \pm 10,5	66,3 \pm 12	
mediana (p25; p75)	53 (50,3; 61,8)	66 (56,3; 74,8)	
DSFVE			0,036**
média \pm DP	44,6 \pm 11,1	56,3 \pm 12,3	
mediana (p25; p75)	42,5 (38,3; 51,5)	53,5 (47; 68,3)	
VOL. SIST. (ml)			0,329**
média \pm DP	105,3 \pm 78,1	148 \pm 95,8	
mediana (p25; p75)	86 (59; 126)	135 (71; 231,5)	
VOL. DIAST. (ml)			0,306**
média \pm DP	155,4 \pm 88,1	208 \pm 121,7	
mediana (p25; p75)	141 (107; 175)	182 (119; 310)	
Índice massa (g/m²)			0,398**
média \pm DP	103,4 \pm 31	119,3 \pm 58,8	
mediana (p25; p75)	104,5 (82,5; 119)	107 (74,8; 152,8)	
Espessura relativa parede			0,032**
média \pm DP	0,34 \pm 0,09	0,24 \pm 0,06	
mediana (p25; p75)	0,33 (0,26; 0,4)	0,24 (0,2; 0,29)	
SEPTO VE			0,102**
média \pm DP	9,1 \pm 1,6	7,8 \pm 1,7	
mediana (p25; p75)	9 (8; 10)	7,5 (6,8; 8,8)	
P. POST.VE (mm)			0,153**
média \pm DP	8,8 \pm 1,3	7,8 \pm 1,7	
mediana (p25; p75)	9 (8; 10)	8 (6; 9,3)	

FEVE: fração de ejeção de VE; VE: ventrículo esquerdo FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; AE: diâmetro do átrio esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo; DSF VE: diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo; VOL. SIST: volume sistólico final; VOL. DIAST: volume diastólico final ; ** Teste t-Student não pareado.

4.14. Ressonância magnética cardíaca em pacientes com cardiomiopatia dilatada

Em pacientes com CMP-D observou-se aumento do DDFVE no grupo P/PP em relação ao NP (p= 0,033) (Tabela 13). Esse achado também foi encontrado nos ETT.

Tabela 13- Relação entre teste genético e exames de ressonância magnética em pacientes com cardiomiopatia dilatada

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
FE DA RM			0,226**
média ± DP	34,6 ± 12	27,2 ± 10	
mediana (p25; p75)	32,5 (26,8; 40)	24 (18,5; 37,5)	
Espessura SEPTO VE (mm)			0,177**
média ± DP	8,1 ± 1,8	6,8 ± 1,5	
mediana (p25; p75)	8,5 (6; 9)	7 (5,3; 8)	
VDFVE (ml)			0,101**
média ± DP	215,3 ± 101,8	328,5 ± 181,6	
mediana (p25; p75)	201 (130,5; 266)	254 (213,5; 518)	
VSFVE (ml)			0,172**
média ± DP	155,4 ± 97,9	246,5 ± 175,3	
mediana (p25; p75)	145,5 (89,8; 185,5)	166 (149,3; 424,3)	
DDFVE (mm)			0,033**
média ± DP	61,9 ± 9,9	75,8 ± 15,2	
mediana (p25; p75)	61 (55,8; 69,5)	72,5 (63,8; 91)	
DSFVE			0,092**
média ± DP	53,1 ± 13,5	67,3 ± 18,1	
mediana (p25; p75)	52 (42; 62)	60,5 (55,3; 86)	
FEVD			0,812**
média ± DP	48,1 ± 14,8	46 ± 5	
mediana (p25; p75)	48 (40; 61)	46 (41; &)	

RMC: ressonância magnética cardíaca; FE: fração de ejeção; NC/C não compactado/compactado; VDFVE: volume diastólico final de ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final de ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo; FEVD: fração de ejeção do ventrículo direito ; ** Teste t-Student não pareado

4.15. Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia dilatada

Em pacientes com CMP-D não se observou diferença nos 2 grupos de estudo em relação ao Holter (Tabela 14 e Figura 3).

Tabela 14 – Relação entre teste genético e exames de Holter de 24h em pacientes com cardiomiopatia dilatada

Variável	Teste genético		p
	NP	P/PP	
FC média			0,528**
média ± DP	74,8 ± 19,7	68,3 ± 7,4	
mediana (p25; p75)	78,5 (69; 87,3)	68 (61,3; 75,5)	
FC mínima			0,278**
média ± DP	58,3 ± 10,8	51,5 ± 12,5	
mediana (p25; p75)	58,5 (49,8; 63,3)	56,5 (38,5; 59,5)	
FC máxima			0,292**
média ± DP	123,7 ± 27,3	107,8 ± 22,3	
mediana (p25; p75)	120 (105,8; 131)	98 (94,5; 130,8)	
Densidade (ES/24h)			0,122 ϕ
média ± DP	1179,6 ± 1394,5	2719,3 ± 1891,7	
	598,5 (27,8;	3198,5 (742,5;	
mediana (p25; p75)	1992,5)	4216,8)	

FC: frequência cardíaca; ES: extra sístole ; ** Teste t-Student não pareado;

ϕ Teste Mann-Whitney

4.16- Comparação dos testes genéticos nas diferentes cardiomiopatias

Não houve associação estatisticamente significativa em relação ao TG na HTB, CMP-H e CMP-D (Tabela 15 e Figura 3).

Tabela 15 - Comparação do teste genético entre a hipertrabeculação miocárdica e as cardiomiopatias dilatada e hipertrófica.

Classificação	Grupo (N/%)			p
	HTB	CMP-H	CMP-D	
Teste genético				0,267
NP	29 (78,4)	17 (60,7)	21 (75)	
P	8 (21,6)	11 (39,3)	7 (25)	

HTB: hipertrabeculação miocárdica; CMP-H cardiomiopatia hipertrófica; CMP-D: cardiomiopatia dilatada; teste qui-quadrado

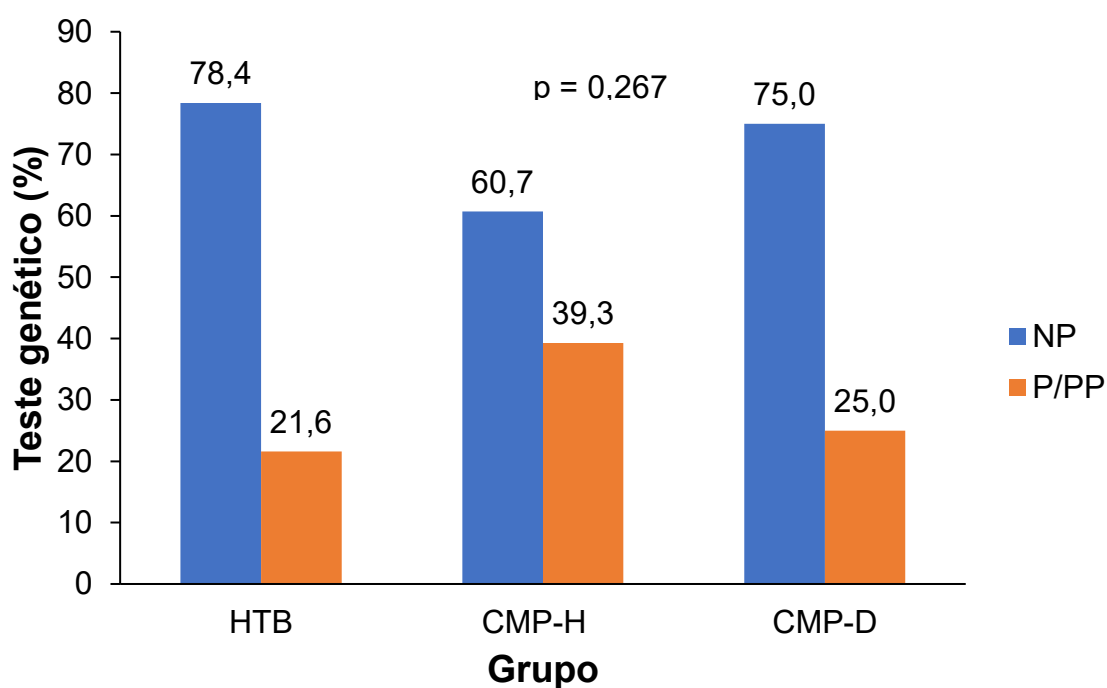


Figura 3 - Comparação do teste genético entre a hipertrabeculação miocárdica e as cardiomiopatias dilatada e hipertrófica. HTB: hipertrabeculação CMP: cardiomiopatia; NP: não patogênica; P: patogênica ou provavelmente patogênica; teste qui quadrado

5-DISCUSSÃO

A HTB se refere ao aumento de trabéculas que ocorre principalmente na região médio-apical do VE, podendo acometer também o VD, embora os critérios para descrever o acometimento dessa cavidade não sejam bem definidos.

Anteriormente chamada de miocárdio não compactado, esse termo passou a ser questionado por se referir a uma parada na compactação do músculo cardíaco durante a embriogênese. Entretanto, até hoje a fisiopatologia da HTB não está bem estabelecida, sendo que vários estudos tem relacionado a uma base genética em comum com as diferentes CMP. Dessa forma, esse estudo se propôs a avaliar a base genética dessa doença, a relação genótipo-fenótipo e a comparação com as CMP-H e CMP-D.

Nesse estudo original, que incluiu 37 pacientes com diagnóstico de HTB miocárdica pelo ETT e/ou RMC, o estudo genético baseado no SE permitiu obter resultados interessantes como: 29 (78,4%) pacientes apresentaram variantes benignas, provavelmente benignas e de significado indeterminado, aqui denominadas NP; 8 (21,6%) pacientes com as seguintes variantes patogênicas e provavelmente patogênicas, denominadas P/PP: TTN (6 pacientes), MLK2 (1 paciente), MYH7 (1 paciente) e PNPLA (encontrada em um mesmo paciente com variante TTN). Na CMP-H foram encontradas as seguintes variantes P/PP em 11 (39%) pacientes: MYH7 (6 pacientes), TPM1 (1 paciente), MYBPC3 (2 pacientes), PRKAG2 (1 paciente) e TNNI3 (1 paciente), sendo que a variante MYH7 está presente também em 1 paciente com HTB. Na CMP-D foram os seguintes achados das variantes P/PP em 7 (25%) pacientes: FLNC (2 pacientes), TTN (3 pacientes) e LMNA (2 pacientes), sendo que a TTN também foi encontrada na HTB. Não houve variantes em comum encontradas entre a CMP-H e CMP-D. Em pacientes com HTB o grupo P/PP apresentou no Holter de 24h FC média superior ao grupo NP. Já no grupo CMP-H a FC máxima também se mostrou mais elevada no grupo P/PP comparado ao NP. Apesar dos valores da FC máxima e média estivessem dentro de um valor esperado, o aumento dos mesmos no grupo PP demonstra maior gravidade. Na CMP-D o grupo P/PP mostrou aumento do diâmetro diastólico do AE e das dimensões sistólica e diastólica do VE, e redução da

espessura relativa da parede. Não houve associação estatística em relação ao TG em pacientes com HTB, CMP-H e CMP-D.

5.1. Análise das variantes patogênicas nas cardiomiopatias

Muitas variantes genéticas têm sido associadas à HTB (1, 3). Esses genótipos frequentemente podem se sobrepor a outras CMP, como CMP-D e CMP-H, com apresentações fenotípicas distintas (3,4,5). Além disso, evidência crescente suporta a consideração de outras condições clínicas como gestantes e atletas, os quais podem apresentar reversibilidade dos achados clínicos, e serem falsamente diagnosticados como HTB. Dessa forma, muitos questionamentos têm sido feitos na literatura e esse estudo se propôs a analisar de uma forma mais profunda com o uso do SE para elucidar a relação genótipo-fenótipo nessa doença.

As mutações sarcoméricas em pacientes com HTB contribuem com proporção significativa (29%) dos casos de HTB, conforme mostrado em um estudo de coorte com 63 pacientes (19). Foram encontradas as seguintes mutações de genes sarcoméricos: 5 mutações na proteína C (MYBPC3) e 2 mutações na alfa-tropomiosina (TPM1). Interessante notar que mutação do gene MYBPC3 mostrada nesse estudo com fenótipo de HTB foi encontrada em nossa casuística com fenótipo de CMP-H, mostrando a sobreposição das CMP. Ainda, o artigo discute a heterogeneidade da base genética dessa doença e a importância do rastreamento familiar em pacientes com mutação genética para detecção precoce de cardiopatia genética (19).

Estudo prospectivo com 95 pacientes publicado em 2019 para caracterizar o espectro genético da HTB e avaliou pela investigação molecular de 107 genes envolvendo CMP e arritmia encontraram 52 variantes P/PP, sendo que os genes mais prevalentes foram TTN, HCN4, MYH7 e RYR2. Interessante notar que dois genes encontrados nesse estudo foram também achados em nossos pacientes, a TTN e o MYH7. Os autores concluíram que a HTB é uma doença genética e sugeriram rastreamento familiar e aconselhamento genético (21). O gene TTN é o responsável pela formação da proteína titina, maior proteína humana, componente do sarcômero, responsável por regular a contração miocárdica, e tem sido demonstrada grande associação com CMP, já o gene MYH7 codifica a miosina esquelética de cadeia longa (17, 21).

Estudo retrospectivo em 4 centros cárdio-genéticos na Holanda, com 327 pacientes, encontraram origem genética em 32% dos pacientes. MYH7, MYBPC3 e TTN foram as mutações mais comuns. Concluíram, portanto, que a hipertrabeculação é uma condição heterogênea, cuja estratificação genética tem papel definido no cuidado clínico e sua distinção entre casos genéticos e não genéticos pode levar a acompanhamento individualizado dos pacientes (24). Esses dados estão de acordo com nosso estudo, que mostrou 2 dessas variantes, MYH7 e TTN.

Em estudo de genética clínica analisando desfechos na HTB, 95 pacientes, sendo 68 casos-índices e 27 familiares acometidos, e que foram analisados pelo fenótipo, biomarcadores moleculares e de SE. Os pacientes com HTB foram comparados com um grupo de CMP-D não isquêmica, pareados pela idade. Observou-se que a incidência de desfechos cardiovasculares foi significativamente maior no grupo de pacientes com HTB que no grupo controle ($p=0,002$). Os autores concluíram que a evolução de pacientes sintomáticos com HTB pode ser grave, ainda piores com as variantes de proteínas nucleares LaminaA/C e RBM20 (25). Interessante notar que a variante do gene LMNA esteve presente no nosso grupo com CMP-D mostrando essa base genética comum.

Em relação à HTB, além dos genes TTN e MYH7, foram encontrados o MLK2 que é um ativador da proteína-kinase, e o PNPLA, também conhecido como IPLA2, responsável pela liberação de ácidos graxos e lisofosfolípidos, todos eles têm sido descritos na HTB (17).

Estudos recentes têm mostrado aumento nas mutações genéticas associadas à HTB. Contudo a patogenicidade não foi demonstrada para todas as variantes. Em até 59% dos casos, o fenótipo da HTB tem sido associado com mutações genéticas, com predomínio da forma autossômica dominante (10). O gene CASZ1, um *zinc-finger* fator de transcrição, necessário para desenvolvimento cardíaco em vertebrados, apesar da variante ser inicialmente considerada patogênica e ter sido encontrada em paciente com HTB, em nosso estudo não entrou na relação de patogênicos por ainda serem necessários estudos adicionais (17, 26).

As cardiopatias hereditárias como a CMP-H, a arritmogênica do VD, a HTB e algumas formas de CMP-D e de CMP restritivas, possuem substancial componente genético e podem predispor à morte súbita. Assim faz-se necessário identificar e sequenciar os genes em indivíduos afetados, para identificar as variantes patogênicas e detectar precocemente os familiares em risco. Com a maior disponibilidade do TG, particularmente pela técnica de SE e futuramente com a redução do custo do exame, essa ferramenta pode se tornar essencial para identificar pacientes ainda na fase pré-clínica. Todavia, a heterogeneidade do *locus* e do alelo são a regra, assim como a diversidade clínica, com penetrância diminuída em portadores de variantes patogênicas, representam desafios remanescentes. Além disso, o entendimento ainda incompleto do espectro entre as formas NP e P/PP das variantes nos genes com CMP, são fonte ainda hoje de resultados inconclusivos, mesmo na era pós genômica (20).

Um grupo de cardiologistas e geneticistas procuraram atualizar um guia em colaboração com a *American College of Medical Genetics* (ACMG), com cada recomendação endossada por especialistas na área, com revisão de literatura e recomendações feitas por consenso. Concluíram que a avaliação genética é indicada para o diagnóstico de CMP, incluindo o TG. Essa recomendação é relevante devido ao fato do fenótipo do paciente estar associado a 27% dos genes da lista da ACMG. E concluem, portanto, que o TG está indicado para as CMP para assistir ao paciente e às famílias de risco (27).

5.2. Relação entre o teste genético e exames complementares cardiológicos na hipertrabeculação, cardiomiopatia dilatada e hipertrófica.

Na relação entre TG e Holter de 24h, observou-se tanto na HTB como na CMP-H, elevação da FC média e máxima no grupo P/PP, respectivamente. Isso pode ocorrer nas CMP por hiperatividade adrenérgica, relacionada à insuficiência cardíaca. Diferente do esperado, a CMP-H mostrou espessura da parede posterior do VE reduzida no grupo P/PP, entretanto, o septo apresentou significância limítrofe para aumento de espessura, como esperado. Talvez já esteja iniciando um processo de remodelamento ventricular com menor espessura dessa parede no grupo mais grave, no entanto ainda a espessura está dentro dos valores da normalidade. Ainda em relação ao grupo da CMP-H, a idade média é menor e a taxa de HAS é maior no grupo P/PP, refletindo a gravidade da doença.

Em relação à CMP-D, os dados foram coerentes mostrando aumento dos diâmetros ventriculares e AE, e redução da espessura relativa de parede; ainda em acordo com a RMC, que mostra aumento da dimensão diastólica do VE. Esses dados mostram dilatação cardíaca típica da CMP-D.

Alguns índices apresentaram significância limítrofe, possivelmente com um número maior de pacientes o resultado seria diferente.

5.3. Relação do teste genético entre as diferentes cardiomiopatias

Apesar de ser bem conhecida na literatura que exista uma base genética comum entre as CMP, nesse estudo se encontrou uma variante em comum da HTB com a CMP-H (MYH7) e da HTB com a CMP-D (TTN), utilizando um método sofisticado como o SE. O teste genético pela técnica do SE foi avaliado baseado no painel de genes de CMP que detectou variantes classificadas como P/PP, variantes de significado indeterminado, provavelmente benignas e benignas, segundo as diretrizes do Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (ACMG) (16). Com objetivo de fornecer informações complementares sobre o tema, a OMIM, um compêndio de genes humanos e fenótipos genéticos, de livre acesso e atualizado diariamente, editado pelo Instituto de medicina genética McKusick-Nathans, da Johns Hopkins University, apresenta as áreas clínicas onde o gene e suas variantes podem estar envolvidos (17).

As CMP são consideradas um grupo heterogêneo de doenças, caracterizadas por alterações cardíacas estruturais e funcionais. Baseado em estudos clínicos publicados (Pubmed) até 2021, essa revisão procurou pelas formas mais importantes e suas epidemiologias, diagnóstico e tratamento. A forma hipertrófica revelou-se a mais prevalente, seguida pela dilatada e então a restritiva. Observaram que as variantes dos genes mais comuns na CMP-D foram: TTN, LMNA, PLN e FLNC, seguidos pelo DMD, ACTC, DES, MYH7, TNNT2, TNNI3, SGCD SCNSA e DSP. Na CMP-H os genes mais comuns foram MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3 e mais raramente, MYL2, MYL3, TPM1, ACTC1. Esses dados observam-se a sobreposição de genes e que o nosso material se encontra em consonância com nosso estudo (28).

5.4. Considerações finais

As CMP são definidas como uma desordem miocárdica onde o músculo cardíaco está estruturalmente e/ou funcionalmente anormal de forma primária, ou seja, na ausência de outras etiologias como DAC, HAS, doença valvar e doenças congênitas (28). Essa definição é bem ampla, em princípio não considerando sua etiologia, podendo ser familiar, genética ou adquirida. Embora o enfoque das CMP seja genético, o fenótipo apresentado pelo paciente deve possibilitar ao médico encontrar outras causas não genéticas como inflamatórias, tóxicas, doenças multissistêmicas. Além disso vale lembrar que as CMP podem também coexistir com essas outras doenças mencionadas.

As CMP são caracterizadas por forte implicação genética com alelos bastante heterogêneos o que significa que variantes de muitos genes podem levar ao mesmo fenótipo. Por esse motivo o clínico deve-se basear no fenótipo como um todo. O TG serve portanto para ajudar a confirmar o diagnóstico, no prognóstico, em opções terapêuticas (29).

Nos últimos anos, grandes avanços foram obtidos na compreensão das CMP, novas modalidades foram descobertas, como a HTB, restritiva, arritmogênica (29). Divididas basicamente em 3 tipos etiológicos: genéticas, adquiridas e mistas. Desde o reconhecimento das mutações genéticas patogênicas serem frequentemente causa das CMP, há uma proposta das mesmas serem classificadas pelo defeito genético, como sarcoméricas, canais

iônicos, citoesqueléticas, dentre outras (30) . Nos próximos anos a medicina de precisão dará um grande impacto na medicina em geral, mas especialmente no diagnóstico e tratamento das CMP.

5.5. Limitações do estudo

Dentre as limitações desse estudo, é importante destacar o número reduzido de pacientes, consequente ao rigor na seleção dos casos, excluindo-se os pacientes com HTB associada a síndromes genéticas ou outras cardiopatias graves. Esse estudo foi retrospectivo de uma doença relativamente rara, muitas vezes grave e de prognóstico reservado. O método de SE, utilizado nesse estudo apresenta alto custo e não é disponível de rotina em nossa instituição, contribuindo para limitar o número de pacientes.

5.6 Perspectivas futuras

Comparar as várias cardiomiopatias genéticas a fim de encontrar marcadores em diferentes estágios precoces da doença, permitindo o diagnóstico e tratamento precoces. Especialmente, detectando variantes potencialmente malignas que mereçam indicação de intervenções, como por exemplo cárdio desfibrilador implantável. Além disso a realização de heredograma de rotina nas CMP genéticas para detectar formas oligossintomáticas e potencialmente graves. Com maior disponibilidade e custo mais acessível, a medicina de precisão entrará na prática clínica do médico generalista.

6- CONCLUSÕES

Os resultados atuais permitem concluir que:

- 1) Nos pacientes com HTB encontraram-se 8 casos (19%) de variantes P/PP: TTN (6 pacientes), MLK2 (1 paciente), MYH7 (1 paciente) e PNPLA (encontrada em um mesmo paciente com variante TTN). Em pacientes com HTB o grupo P/PP apresentou no Holter de 24h FC média superior ao grupo NP.
- 2) As variantes consideradas P/PP em 11 (39%) pacientes com CMP-H foram: MYH7 (6 pacientes), TPM1 (1 paciente), MYBPC3 (2 pacientes), PRKAG2 (1 paciente) e TNNI3. As variantes consideradas P/PP em 7 (25%) pacientes com CMP-D foram: FLNC (2 pacientes), TTN (3 pacientes) e LMNA (2 pacientes);
no grupo CMP-H a FC máxima se mostrou mais elevada no grupo P/PP; Houve relação entre parâmetros do ETT e da RMC com TG no grupo PP em pacientes com CMP-H e CMP-D.
- 3) Não houve associação estatisticamente significativa em relação ao TG na HTB, CMP-H e CMP-D

7- REFERÊNCIAS

- 1- Vittoria V, Davide L and Giovanni P. Bridging the gap between hypertrabeculation phenotype, noncompaction phenotype and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med* 2020; 21:000–000
- 2- Zhang W, Chen H, Qu X, Chang C-P, Shou W. Molecular mechanism of ventricular trabeculation/compaction and the pathogenesis of the left ventricular noncompaction cardiomyopathy (LVNC). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163C (3):144-56.
- 3- Petersen SE et al. Excessive trabeculation of Left Ventricle. *J Am Coll Cardiol Img* 2023;16:408–425
- 4- Paterick TE, Tajik AJ. Left ventricular noncompaction: a diagnostically challenging cardiomyopathy. *Circ J*. 2012; 76(7):1556-62.
- 5- Guillem C et al. Clinical Risk Prediction in Patients with Left Ventricular Myocardial Noncompaction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:643–662
- 6- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Jost CA, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001; 86:666–671.
- 7- Petersen SE, et al. Left ventricular noncompaction: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:101–105
- 8- Ross BS et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. *European Heart Journal* 2020; 41, 1428–1436
- 9- Gati S et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction

- in athletes? *Heart*. 2013; 0:1–8. doi:10.1136/heartjnl.2012-303418
- 10- Stefania ADF et al. Left Ventricular Noncompaction: Diagnostic Approach, Prognostic Evaluation and Management Strategies. *Cardiology in Review*. 2020; 28: (125–134) n. 1, p. 1-19, 2017.
 - 11- Cannie D and Elliott P. The genetics of left ventricular noncompaction. *Curr Opin Cardiol* 2021, 36:301–308
 - 12- Oechslin E, Jenni R, Klaassen S. Cardiomyopathy Yes or No? *Canadian Journal of Cardiology* 37 (2021) 366-369
 - 13- Wilde AAM et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Journal of Arrhythmia*. 2022; 38:491–553
 - 14- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*.2013;62: 147–239.
 - 15- Vaidya VR et al. Long-Term Survival of Patients With Left Ventricular Noncompaction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10: e015563. DOI: 10.1161/JAHA.119.015563 1
 - 16- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17:405–423.
 - 17- OMIM: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. último acesso realizado em 10.9.2025

- 18- Fukiko Ichida. Left ventricular noncompaction, Risk stratification and genetic consideration. Japanese College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(1): 233– 40
- 19- Susanne Probst et al. Sarcomere Gene Mutations in Isolated Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy Do Not Predict Clinical Phenotype. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4: 367-374.
- 20- Teekakirikul P et al. Molecular Genetics and Clinical Genetic Testing in the Postgenomic Era. *J Mol Diagn* 2013, 158e170; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2012.09.002>)
- 21- Richard P, Ader F, Roux M, Eicher DJC et al. Targeted panel sequencing in adult patients with left ventricular non-compaction reveals a large genetic heterogeneity. *Clinical Genetics*, Wiley, 2019, 95 (3), pp.356-367.
- 22- Bertini M, Ziacchi, Biagni E Rocchi G, Martignani C et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on dilated cardiomyopathy with isolated ventricular non-compaction. *Heart*. 97(4):295-300, 2011.
- 23- Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.103.
- 24- van Waning JI, *et al*. Cardiac phenotypes, genetics, and risks in familial noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; **73**:1601–1611.
- 25- Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, *et al*. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction

- 26- Jun Guo; A novel de novo CASZ1 heterozygous frameshift variant causes dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction cardiomyopathy; *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e828.
- 27- Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA. Heart Failure Society of America. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail.* 15(2):83-97, 2009.
- 28- Tiziana Ciarambino, Giovanni Menna, Gennaro Sansone and Mauro Giordano; Cardiomyopathies: An Overview; *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 7722. <https://doi.org/10.3390/ijms22147722>
- 29- Elena Arbelo et al. 2023 ESC Guidelines for the management of Cardiomyopathies. *European Heart Journal* 2023; 44, 3503–3626
- 30- William J. McKenna, Barry J. Maron, Gaetano Thiene; Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies; *Circ Res.* 2017;121:722-730. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711