

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 16º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso pessoal,
tal como submetido pelo autor

© 2015 pelo autor



Estudo Genético na Doença Cardiovascular Quando e a Quem

***Conceição Trigo
Serviço de Cardiologia Pediátrica
CHLC - Santa Marta***

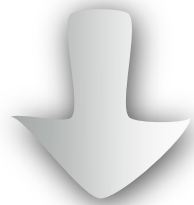
Porquê ?

nas últimas décadas avanços consideráveis
nas bases genéticas da doença cardiovascular



identificação de doenças causadas
por defeito num único gene

identificação de genes de
susceptibilidade para....



monogenicas

cardiomiopatias

arritmias genéticas

vasculares - Marfan

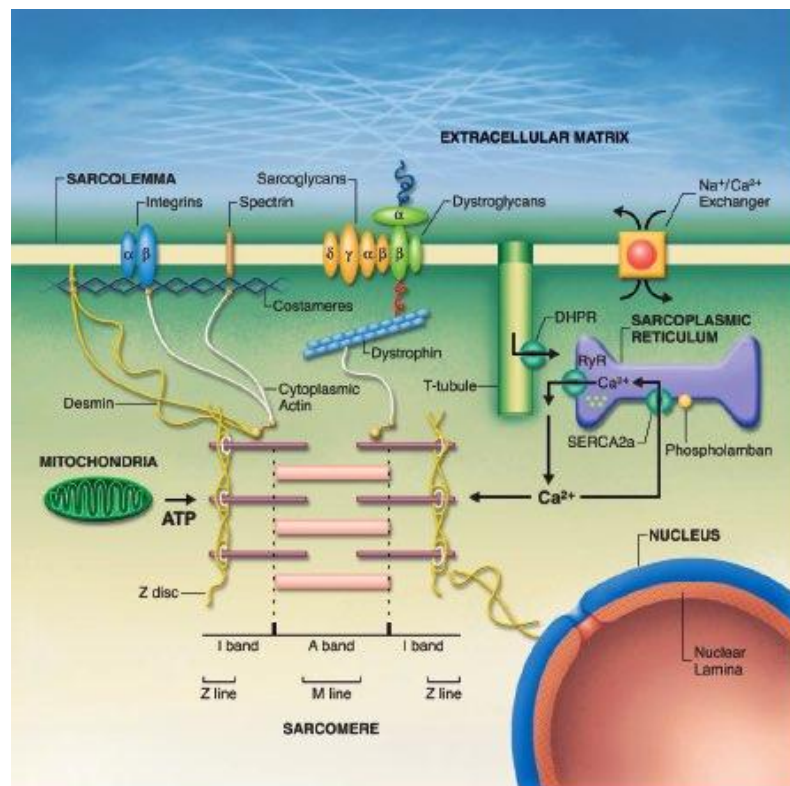
metabólicas - hipercolesterolémia



gene - unidade básica da hereditariedade
constituído DNA
> 200 000 genes
2 cópias

instruções - codificação

proteínas



estrutura
função

Porquê ?

diagnóstico clínico

diagnóstico molecular

heterogenicidade de fenotipo
intrafamiliar e interfamiliar

teste genético
ferramenta diagnóstico
ferramenta preditiva

expressão da mutação

factores ambientais

genero

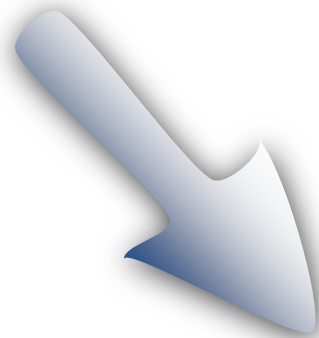
factores genéticos secundários

mutações múltiplas

(no mesmo ou em diferentes genes)

Teste Genético - o que é

- análise dos cromossomas, DNA ou RNA com o objectivo de identificar **variantes genéticas** que podem ser de significado clínico
- análise de painel de múltiplos genes responsáveis pelo fenotipo
- detecção de uma **mutação responsável** pela doença
- detecção de uma mutação responsável por um risco de doença



Indicações 4 aplicações

diagnóstica

sinais e sintomas doença

2. présintomático

não tem doença mas risco familiar

3. susceptibilidade

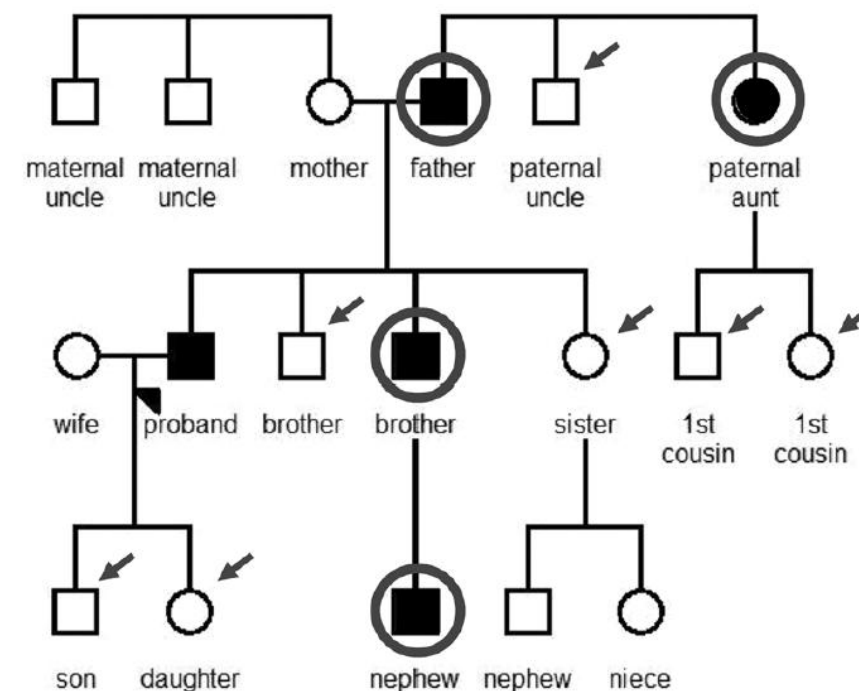
multifactoriais - predizer risco

4. farmacogenética

escolha fármaco e alvos terapêuticos

Teste Genético - serve para

- clarifica o diagnóstico num indivíduo que tem ou suspeita ter uma d. hereditária
- identifica a causa “molecular” dessa doença
- detecta na família o risco de doença para outros
- opções de planeamento familiar
- opções de terapêutica “profilática”



Teste Genético - diz que....

- positivo : já tem o fenotipo / positivo mas fenotipo negativo
não pode predizer se ou quando se expressa
- positivo : cascada diagnóstica familiar com adoção de medidas profiláticas
terapêuticas ou de estilo de vida
- negativo



que validade

- **validade analítica** - resultado correcto : ausência ou presença da mutação
- **validade clínica** - podem ocorrer falsos positivos
(variações de significado desconhecido)
ou não identificar a mutação
- **utilidade clínica** - de que forma o resultado influencia a terapêutica médica

• IMPACTO DO TESTE GENÉTICO NO CASO ÍNDICE

Doença	Diagnóstico	Prognóstico	Terapêutica	Positividade Diagnóstica
S. Brugada	+	+	-	20-25%
SQTL	+++	+++	++	75-80%
SQTC	+/-	-	-	desconhecido
TVPC	+++	+	-	60%
MAVD	+	+/-	-	60%
MCH	+++	++	+	60-70%
MCD	+/-	-	-	30%
MCD + DC	++	++	+	desconhecido
MCR	+	+	+	desconhecido
VENC	+	-	-	17-41%

Cardiomiopatia Dilatada

causa mais frequente de IC no jovem

indicação mais frequente para transplantação cardíaca

35% a 50% tem história familiar positiva

padrão hereditariedade

autossômica dominante / recessiva

ligada ao X

mitocondrial

início da doença infância ao adulto
penetrância e expressão variável

penetrância dependente da idade

ou seja, o fenotipo pode ser evidente mais tarde

ECG / ECO normais **NÃO** excluem a possibilidade de doença

Cardiomiopatia Dilatada

Disorder	Inheritance Pattern	Gene Product
DCM		
Pure familial DCM	AD	actin
	AD	desmin
	AD	γ -sarcoglycan
	AD	tropinin T
	AD	β -myosin heavy chain*
	AD	CSRP3
	AD	phospholamban
	(1 case)	TCAP
DCM with ventricular tachycardia	(2 cases)	ABCC9
DCM with wooly hair and keratoderma	AR	desmoplakin
<u>DCM plus cardiac conduction defects (Emery-Dreifuss muscular dystrophy)</u>	AD	lamin A/C*
<u>X-linked DCM (Duchene/Becker muscular dystrophy)</u>	XLR	dystrophin*
<u>X-linked DCM (also Barth syndrome, isolated noncompaction of the ventricular myocardium)</u>	XLR	tafazzin*
Isolated noncompaction of the ventricular myocardium	AD	α -dystrobrevin
	AD	Cypher/ZASP
	AD	lamin A/C*

Genetic Testing in CVD
JACC. 2007;50 (8):727- 37

CMD - Indicações

em doentes com diagnóstico estabelecido com MCD e BAV
e/ou história MS prematura inexplicada
familiares do caso índice (com mutação identificada)
pode ser útil nos casos familiares para avaliação risco

Section IX – Dilated Cardiomyopathy (DCM)

None of the >25 known disease-associated genes has been shown to account for $\geq 5\%$ of this disease

Section IX – Dilated Cardiomyopathy with Cardiac Conduction Defect (DCM + CCD)

SCN5A	3p21	Cardiac sodium channel alpha subunit (NaV1.5)	5%–10%
LMNA	1q22	Lamin A/C	5%–10%

não existe valor prognóstico das diferentes mutações, excepto risco de morte súbita nas mutações LMNA e DES (miopatias)

Cardiomiopatia Hipertrófica

- * mais frequente das patologias cardíacas genéticas
- * doença do sarcomero - unidade base do músculo cardíaco
- * todos os genes envolvidos codificam proteínas sarcomero
- * **idade de apresentação variável - mais frequente 10-25 a**
- * **fenotipo variável : ausência de sintomas a ICC - morte súbita**
- * risco de morte súbita e associação com mutações “malignas”

HCM (192600)		
HCM	AD	α -tropomyosin*
	AD	cardiac myosin-binding protein C*
	AD	β -myosin heavy chain*
	AD	tropinin T
	AD	myosin light chain
	AD	cardiac troponin I
	AD	myosin light chain 3
	AD	titan
	AD	myosin heavy chain- α
	Mito	tRNA-glycine
	Mito	tRNA-isoleucine

Cardiomiopatia Hipertrófica

mais de 400 mutações
13 genes - proteínas sarcoméricas
autossômica dominante

variabilidade de fenotipo grande
penetrância aumenta com a idade
mas é incompleta

Table 1. Genetic Basis of HCM

Gene Name	Encoded Protein	Disease %
β -MHC	β -Myosin heavy chain	30 to 35
MYBPC	Myosin binding protein C	20 to 30
cTnT	Cardiac troponin T	70% 10 to 15
α TM	α -Tropomyosin	5 to 15
cTnI	Cardiac troponin I	<5
CSRP3	Cardiac muscle LIM protein	<5
TCAP	Telethonin	<2
MYL2	Regulatory light chain	<1
MYL3	Essential light chain	<1
ACTC	Actin	<0.5
TIN	Titin	<0.5
α -MHC	α -Myosin heavy chain	<0.5
cTnC	Cardiac troponin C	<0.5

Cardiomiopatia Hipertrófica

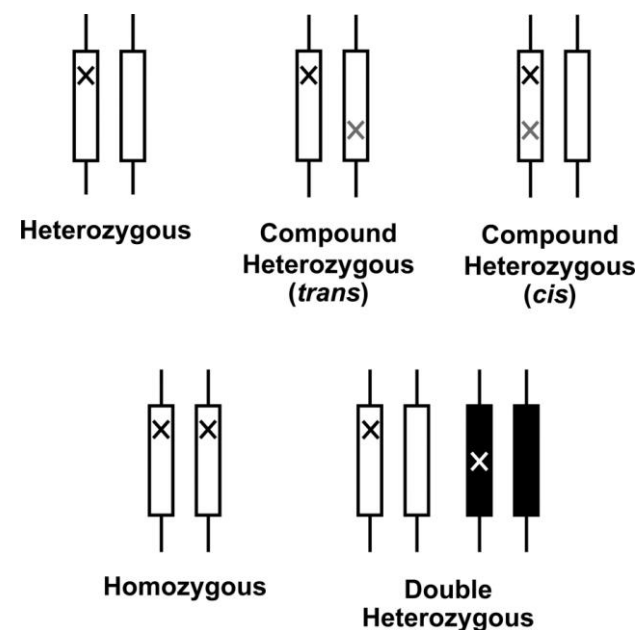
- * fenocópias de CMH ou seja fenotipo igual (HVE) mas diferente genética
- * MCH com WPW e alt condução - PRKAG2
- * Doença Fabry
- * Doença de Danon
- * S. Noonan

Cardiomiopatia Hipertrófica

5% apresentam mutações múltiplas

mutações múltiplas (homozigotias ou heterozigotias duplas ou compostas)

forma mais grave da doença : início mais precoce da doença



HVE mais marcada

aumento incidência de morte súbita

mais jovens no início da doença

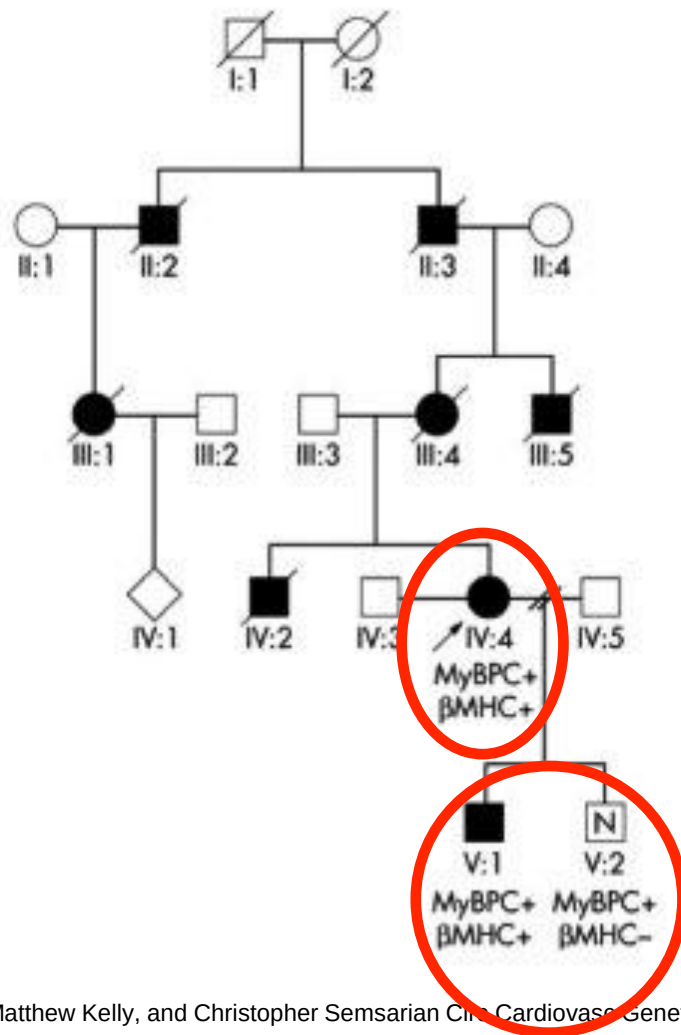
CMH início infância

Matthew Kelly, and Christopher Semsarian Circ Cardiovasc Genet. 2009;2:182-190

2 mutações homozigóticas MyBP-C - CMH neonatal - morte súbita 1º ano de vida

“Amish” morte IC no 1º ano de vida

Cardiomiopatia Hipertrófica



identificação de múltiplas mutações num indivíduo
marcador de risco adicional

pode identificar subgrupo de doentes que necessitem de
tratamento mais agressivo
estratégias de prevenção

Matthew Kelly, and Christopher Semsarian Clin Cardiovasc Genet. 2009;2:182-190

CMH : genotipo /fenotipo

troponina T (TNNT2)

menos HVE mas maior risco arritmico

MYH7

formas mais completas

MYBPC3

formas mais ligeiras
de início mais tardio

reduzido nº de mutações com implicações prognósticas

estudo alargados da correlação genotipo / fenotipo

CMH - Indicações

recomendado teste alargado em doentes com diagnóstico estabelecido
recomendado teste específico da mutação nos familiares do caso índice
(com mutação identificada)

famílias história de Morte súbita

formas atípicas de apresentação-outras doenças genéticas

CMH - Futuro

interesse terapêutico

prevenir o desenvolvimento da doença nos dtos com mutação positiva
a identificação indivíduos pré-sintomáticos pode permitir terapêutica
farmacológica geneticamente guiada

Trials begin on gene therapy for hypertrophic cardiomyopathy

31st March 2015

A company in America has begun trialling a gene therapy treatment for [hypertrophic cardiomyopathy \(HCM\)](#).

MYK-461 is an oral, selective, small molecule allosteric modulator of cardiac myosin.

Cardiomiopatia Restritiva

1. genes identificados (DES e TNNI3) que codificam para a desmina e troponina I-
proteínas sarcoméricas e miofilamentos
2. representam cerca de 5%
3. padrão de hereditariedade autossômica dominante
4. antes de qualquer estudo genético considerar diagnósticos diferenciais com:
 - amiloidose
 - desminopatia (alt condução e miopatia)
 - Fabry
 - Hemocromatose
 - Sarcoidose
 - esclerodermia

Section XI – Restrictive Cardiomyopathy (RCM)

MYH7

14q11.2-q12

β -Myosin heavy chain

~5%

TNNI3

19q13.4

Cardiac troponin I type 3

~5%

Displasia Arritmogénica VD

história familiar positiva em 30% -50% dos doentes
padrão de hereditariedade autossômica dominante
4 genes que codificam proteínas do desmosoma

Section VIII – Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC)

<i>PKP2</i>	12p11	Plakophilin 2	25%–40%
<i>DSG2</i>	18q12.1	Desmoglein 2	5%–10%
<i>DSP</i>	6p24	Desmoplakin	2%–12%
<i>DSC2</i>	18q12.1	Desmocollin 2	2%–7%

recomendado nos familiares do caso index com mutação identificada
mutação e de valor limitado na avaliação risco

VE não compactado

apresentação clínica variável - assintomático, ICC, arritmia

4 genes diferentes, embora apenas uma pequena % de doentes tenham mutação conhecida

G4.5/TAZ, lamin A/C - não há predominio de nenhum

não se demonstra correlação genotipo/fenotipo

recomendado aos familiares

S QT longo

- anomalia hereditária da função canais iônicos Na / K
- TV polimorfica / morte súbita
- QT prolongado no ECG
- doença juvenil (**1:2000** - Circulation 2009;120:1761)
- mutação genética identificada em 70-75%
- 13 variantes genéticas

S QT longo

LQT1	KCNQ1
LQT2	KCNH2 92%
LQT3	SCN5A
LQT4	rara
LQT5	KCNE1 (KCNQ1 variante)
LQT6	KCNE2(KCNH2 variante)
LQT7 (Andersen-Tawail syndrome)	KCNJ2
LQT8-13	rara
Jervell-Lange-Nielssen	KCNQ1 (homozigotos)

S QT longo

Gene	Locus	Protein	%
KCNQ1(LQT1)	11p15.1	IKs potassium channel	30-35
KCNH2(LQT2)	7q35-q36	IKs potassium channel	25-40
SCN5A(LQT3)	3p21	sodium channel	5-10

75-80% mutações identificadas

utilidade progóstica

LQT3 > mortalidade

S QT longo

recomendado



clínica

QTc > 500 msec adulto

QTc > 480 msec prepuberdade

familiares 1º grau **após identificação
da mutação causadora**

considerado



assintomático /isolado

QTc > 480 msec adulto

QTc > 460 msec

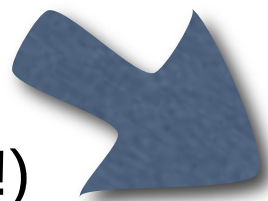
S Brugada

rara na idade pediátrica

prevalência 8-10 vezes superior nos homens

história positiva morte súbita

Síncope
(em repouso !!!!)



rastreio familiar qd caso índice tem mutação identificada
confirmação diagnóstica casos com clínica duvidosa
sem valor prognóstico

	Gene	Locus	Protein	%
Brugada	SCN5A	3p21	sodium channel	20-30

a mutação é identificada em 25% a 30% dos doentes

TV catecolaminérgica

TV polimorfica bidireccional induzida pelo exercício

	Gene	Locus	Proteína	%
CPVT1	RYR2	1q42.1-q23	receptor ryanodina	65
CPVT2	CASQ2		calsequestrina	3-5

teste é recomendado em TODOS os indivíduos e familiares pela possibilidade de **início de terapêutica nos pré-sintomáticos**

TV catecolaminérgica

qualquer doente com suspeição clínica ou diagnóstico estabelecido

familiares de um caso positivo

indivíduos positivos **DEVEM** iniciar beta-bloqueadores

	Gene	Locus	Proteína	%
LQTS	KCNQ1(LQT1)	11p15.1	IKs K+channel	30-35
	KCNH2(LQT2)	7q35-q36	IKr K+channel	25-40
	SCN5A(LQT3)	3p21	Na channel	5-10
CPVT	RYR2	1q42.1-q23	ryanodine receptor	60
Brugada	SCN5A	3p21	Na channel	20-30
SQT curto	KCNQ1 KCNJ2 KCNH2			< 5%
SUDS	RYR2 KCNQ1 KCNH2			5-15
SIDS	SCN5A			3-5

e na prática clínica...

os testes genéticos conduzem a uma nova abordagem do diagnóstico

o maior contributo será não a identificação do gene que conduz à doença mas permitir um melhor conhecimento das vias moleculares e por isso uma revolução nos **objectivos terapêuticos**.

estudos baseados no **genotipo** são necessários para a estratificação do risco as mutações podem vir a fazer parte de **algoritmos de risco**, conduzindo a intervenções terapêuticas mais precoce

serviço multidisciplinar de cardiogenética



teste genético negativo não exclui a doença

se o fenotipo for positivo

**só significaque ainda não
encontramos o gene!!!!**



genoogle