

ARTIGOS ORIGINAIS

Fenótipos cardíacos, genética e riscos na cardiomiopatia familiar não compactada



Jaap I. van Waning, MD,^a Kadir Caliskan, MD, PHD,^b Michelle Michels, MD, PHD,^b Arend F. L. Schinkel, MD, PHD,^b Alexander Hirsch, MD, PHD,^{b,c} Michiel Dalinghaus, MD, PHD,^d Yvonne M. Hoedemaekers, MD, PHD,^e Marja W. Wessels, MD, PHD,^a Arne S. Jpma, PHD,^f Robert M. W. Hofstra, PHD,^a Marjon A. van Slegtenhorst, PHD,^a Danielle Majoor-Krakauer, MD, PHD^a

RESUMO

CONTEXTO Há sobreposição entre causas genéticas e características cardíacas na cardiomiopatia não compactada (CMNC), cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e cardiomiopatia dilatada (CMD).

OBJETIVOS O objetivo deste estudo foi prever o fenótipo e o desfecho em familiares de acordo com as características clínicas e genótipo dos casos índice de CMNC.

MÉTODOS A triagem retrospectiva de DNA e cardíaca de familiares de 113 famílias de 143 pacientes índice foi usada para classificar os casos de CMNC de acordo com o fenótipo cardíaco. Esses casos foram classificados como CMNC isolada, CMNC com dilatação (CMD) ventricular esquerda (VE) e CMNC com hipertrofia VE (CMH).

RESULTADOS Em 58 (51%) famílias, a triagem identificou 73 familiares com CMNC e 34 com CMD ou CMH sem CMNC. O rendimento da triagem familiar foi maior nas famílias com mutação ($p < 0,001$). Um total de 54 famílias apresentaram mutação. A não penetrância foi observada em 37% dos familiares com mutação. Os casos índice foram mais sintomáticos que os familiares afetados ($p < 0,001$). A CMNC com CMD (53%) foi associada à disfunção sistólica VE ($p < 0,001$), risco aumentado de eventos cardíacos adversos maiores, mutações na cauda do MYH7 ($p < 0,001$) e CMD sem CMN em familiares ($p < 0,001$). A CMNC isolada (43%) foi associada a um curso mais leve, a mutações na cabeça do MYH7, a CMNC assintomática (42%) ($p = 0,018$) e a CMNC isolada em familiares ($p = 0,004$). A CMNC com CMH (4%) foi associada a MYBPC3 e a CMH sem CMNC em familiares ($p < 0,001$).

CONCLUSÕES O fenótipo de familiares pode ser previsto de acordo com o fenótipo da CMNC e a mutação de pacientes índice. Os fenótipos da CMNC estavam relacionados ao desfecho. Dessa forma, características clínicas e genéticas de pacientes índice podem ajudar na previsão do desfecho em familiares. (J Am Coll Cardiol 2019;73:1601-11) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

A cardiomiopatia não compactada (CMNC), também conhecida como não compactação ventricular esquerda (VE), é uma cardiomiopatia caracterizada por trabeculações excessivas do ventrículo esquerdo (1, 2). Os atuais critérios diagnósticos por imagem, incluindo os critérios ecocardiográficos de Jenni usados mais frequentemente, são baseados na razão entre um miocárdio gravemente espesso, com uma camada não

compactada que é pelo menos duas vezes mais espessa que a camada compactada, medida em sístole no eixo curto (3). As características clínicas da CMNC variam de pacientes assintomáticos com não compactação do ventrículo esquerdo a pacientes com ou sem mutação em um gene de cardiomiopatia com sintomas de insuficiência cardíaca, arritmias ou eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) (4).



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster em JACC.org.

^aDepartamento de Genética Clínica, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Baixos; ^bDepartamento de Cardiologia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Baixos; ^cDepartamento de Radiologia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Baixos; ^dDepartamento de Pediatria, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Baixos; ^eDepartamento de Genética Clínica, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Países Baixos; e ^fDepartamento de Patologia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Baixos. Dr. van Waning recebe uma bolsa da Fundação Jaap Schouten. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 1º de julho de 2018; manuscrito revisado recebido em 10 de dezembro de 2018, aceito em 17 de dezembro de 2018.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

CMD = cardiomiopatia dilatada
CMH = cardiomiopatia hipertrófica
CMNC = cardiomiopatia não compactada
DDFVE = dimensão diastólica final ventricular esquerda
DNA = ácido desoxirribonucleico
ECAM = eventos cardíacos adversos maiores
MYBPC3 = proteína C3 de ligação da miosina
MYH7 = cadeia beta de miosina pesada
RMC = ressonância magnética cardíaca
TTN = titina
VD = ventricular direito
VE = ventricular esquerdo

Em ~50% dos pacientes com CMNC, há evidências de uma causa genética porque há mutação em um gene de cardiomiopatia e/ou pelo menos um membro da família com cardiomiopatia não isquêmica (4, 5). Mutações na maioria dos genes do sarcômero explicam ~32% da CMNC. Em 15% dos pacientes, a doença familiar ocorre sem mutação, o que indica que muitas causas genéticas ainda são desconhecidas. Em casos de CMNC sem mutação e sem doença familiar, são esperadas novas causas genéticas que geram um pequeno risco para familiares ou, de outro modo, causas secundárias não genéticas para a não compactação do ventrículo esquerdo. Entre os genes da CMNC, os mais prevalentes são MYH7, MYBPC3 e TTN, sendo também causas frequentes de cardiomiopatia hipertrófica (CMH) e cardiomiopatia dilatada (CMD) (6, 7). Estudos prévios de famílias com

CMNC relataram ocasionalmente familiares com CMH ou CMD, aparentemente sem não compactação em CMNC familiar (8-12).

Pacientes com CMNC podem apresentar dilatação ventricular adicional ou hipertrofia septal (13-17) semelhante a CMH e CMD. Posteriormente, a CMNC pode ser classificada fenotipicamente como CMNC isolada, CMNC com CMD e CMNC com CMH (18). Em crianças, a subtipagem da CMNC de acordo com o fenótipo cardíaco é um bom preditor de eventos adversos (19). A predição do fenótipo e das características clínicas associadas a familiares é importante para informar os membros da família dos pacientes com CMNC e, quando oportuno, orientar a triagem familiar e o seguimento dos familiares de acordo com o risco estimado.

O presente estudo examinou as características clínicas, o desfecho, a genética e a recorrência familiar de fenótipos da CMNC (CMNC isolada, CMNC com CMD e CMNC com CMH) usando os resultados da triagem familiar cardíaca e genética abrangendo 473 membros familiares de 143 pacientes índice com CMNC. Nosso objetivo foi investigar se poderíamos prever o risco de familiares de pacientes com CMNC ao estabelecer se os fenótipos da CMNC cardíaca estavam relacionados ao desfecho e ao genótipo e se o fenótipo da CMNC do caso índice estava relacionado a características cardíacas em familiares.

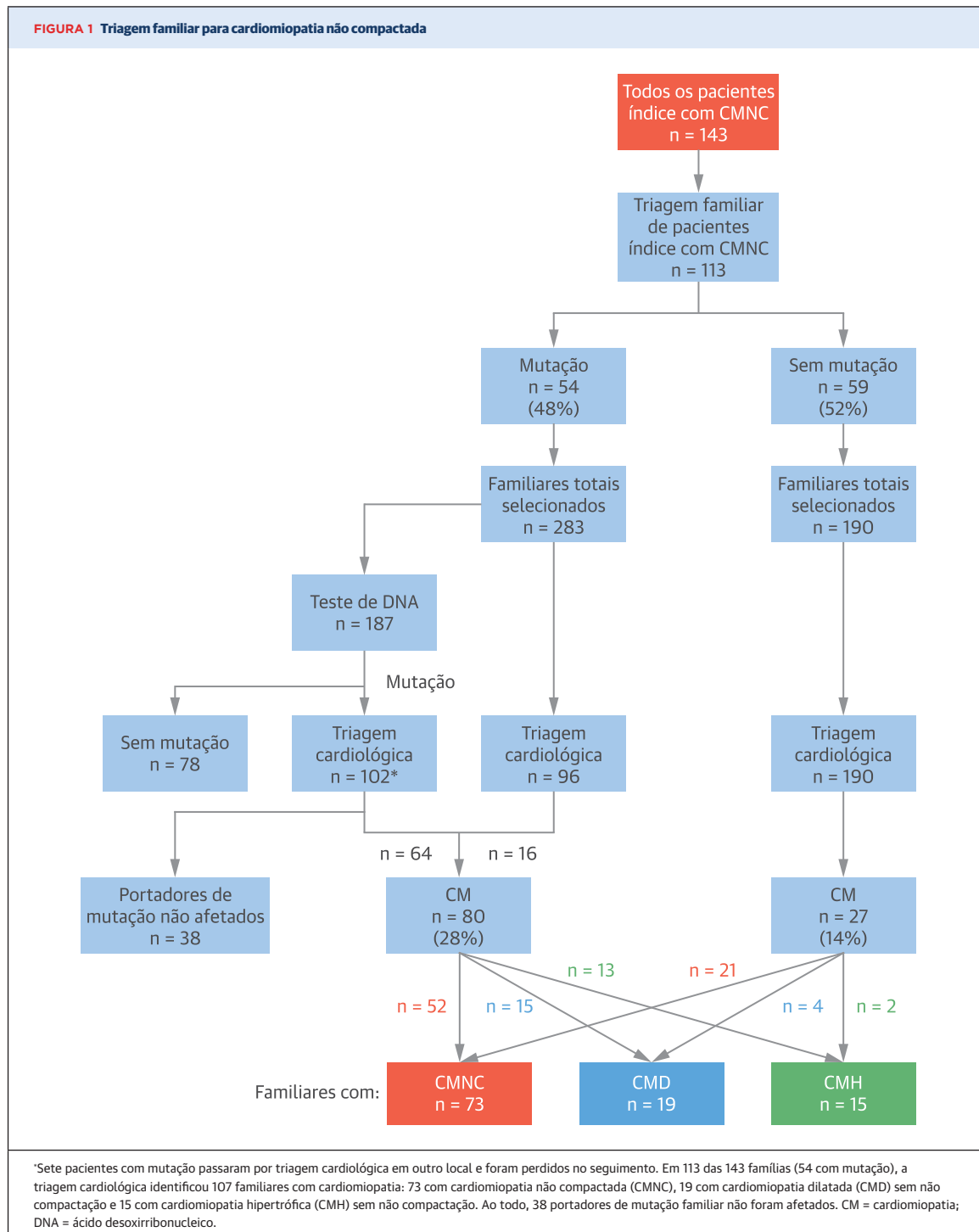
MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. A população do estudo retrospectivo foi composta por famílias de 143 pacientes índice com diagnóstico de CMNC entre janeiro de 2005 e janeiro de 2017 no Departamento de Cardiologia e encaminhados para aconselhamento genético no Depar-

tamento de Genética Clínica do Erasmus Medical Center Rotterdam nos Países Baixos. A triagem genética incluiu o teste de ácido desoxirribonucleico (DNA) de um painel do gene da cardiomiopatia, a verificação do histórico familiar e o início da triagem cardiológica da família.

TRIAGEM FAMILIAR. A triagem familiar foi iniciada solicitando que os pacientes índice entregassem uma carta com informações sobre a hereditariedade da CMNC e as recomendações para triagem familiar (8, 20). Em famílias com mutação, os familiares adultos receberam conselhos sobre testes preditivos de DNA. Para crianças em risco, foi recomendada a triagem cardiológica a partir dos 10 anos de idade, com teste de DNA em caso de cardiomiopatia. A triagem cardíaca dos familiares foi realizada com exame físico, eletrocardiograma de 12 derivações e ecocardiograma. Em famílias com mutação, a triagem cardiológica foi oferecida a familiares com a mutação e a familiares adultos que recusaram o teste de DNA. Nas famílias sem mutação, os familiares passaram por triagem cardiológica. Especificidades em relação ao diagnóstico de DNA para CMNC foram descritas anteriormente (4). A Tabela On-line 1 apresenta a lista de mutações nos pacientes participantes com CMNC.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS. O diagnóstico da CMNC se baseou no consenso das imagens ecocardiográficas e de ressonância magnética cardíaca (RMC) avaliadas pelo critério de Jenni e Petersen quanto a CMNC pelo autor principal (J. I. V. W.) e por um cardiologista dedicado à cardiomiopatia (K. C., M. M., A. F. L. S. e M. D.) (3, 21). Todos os pacientes apresentaram imagens ecocardiográficas, e os dados da RMC estavam disponíveis para 176 (82%) pacientes com CMNC. Com base no fenótipo cardíaco, os pacientes foram classificados entre CMNC isolada, CMNC com CMD ou CMNC com CMH. A CMNC com o fenótipo da CMD foi diagnosticada em pacientes com CMNC de acordo com os critérios de dilatação para CMD na ecocardiografia e foi definida como uma dimensão diastólica final ventricular esquerda (DDFVE) > 112% dos valores previstos (22). A DDFVE prevista foi calculada de acordo com a fórmula de Henry et al. (23): $DDFVE = (45,3 \times \text{área de superfície corporal}^{0,3}) - (0,03 \times \text{idade}) - 7,2$. A CMNC com o fenótipo da CMH foi diagnosticada em pacientes com CMNC por meio do uso dos critérios de CMH para membros familiares adultos: espessura máxima da parede do VE ≥ 13 mm, não explicada pelas condições de carga (24). Para crianças, usamos: a espessura da parede posterior do VE quanto à área de superfície corporal > 2 DPs diferente do valor em comparação a uma população normal de crianças com área de superfície corporal similar; ou a presença de hipertrofia VE localizada em crianças (25). Os pacientes foram categorizados na CMNC com a categoria



CMH apesar da dilatação do VE. O diagnóstico de CMD ou CMH em familiares sem hipertrabeculação foi feito de acordo com as diretrizes europeias atuais [2, 24].

FUNÇÃO VENTRICULAR E EVENTOS ADVERSOS. A disfunção sistólica VE foi definida como fração de

ejeção VE < 45% na RMC. Como alternativa, a disfunção sistólica VE foi medida pela ecocardiografia usando um índice de escore de movimento de parede que foi menor do que levemente reduzido para pacientes sem imagem de RMC (n = 39). A disfunção sistólica foi

avaliada visualmente por meio do índice de escore de movimento de parede pela ecocardiografia, descrito como normal ($\geq 55\%$), levemente reduzido (45% a 54%), moderadamente reduzido (30% a 44%) ou ruim ($< 30\%$) orientações ecocardiográficas (26). A função sistólica ventricular direita (VD) anormal foi definida como fração de ejeção VD $< 45\%$ na RMC. Para pacientes sem imagem de RMC ($n = 39$), a excursão sistólica do plano anular tricúspide < 17 mm na ecocardiografia foi utilizada para definir a disfunção sistólica VD (27). Para crianças, as dimensões dos ventrículos > 2 DPs do valor de referência foram classificadas como anormais (28, 29). Usamos a mesma definição para eventos cardíacos adversos conforme descrito anteriormente (4). As ocorrências de morte cardíaca, implante de um dispositivo auxiliar VE, transplante cardíaco, morte súbita cardíaca (abortada), choque cardioversor desfibrilador implantável apropriado ou acidente vascular cerebral isquêmico foram classificadas como ECAM. Para os modelos de risco, foi usado um desfecho combinado para ECAM devido à baixa incidência de morte. As informações sobre o estado vital dos pacientes foram retiradas dos registros municipais.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Os dados categóricos foram comparados com o teste do chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Para variáveis contínuas, foram utilizados os testes t de Student não pareados para 2 grupos e a análise de variância para > 2 grupos. As razões de chances foram calculadas usando a regressão logística binária. As estatísticas das variáveis no seguimento foram comparadas usando o teste de *log-rank* usando o momento do diagnóstico como tempo zero. As razões de risco para ECAM foram calculadas de acordo com a análise de regressão de riscos proporcionais de Cox e apresentadas como ECAM por 100 pacientes-ano. Os dados de seguimento foram obtidos em julho de 2017; cinco pacientes foram perdidos no seguimento. Os pacientes (perdidos no seguimento) foram considerados em risco até a data do último contato, momento em que foram censurados. A análise estatística foi realizada usando o SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, Nova Iorque).

RESULTADOS

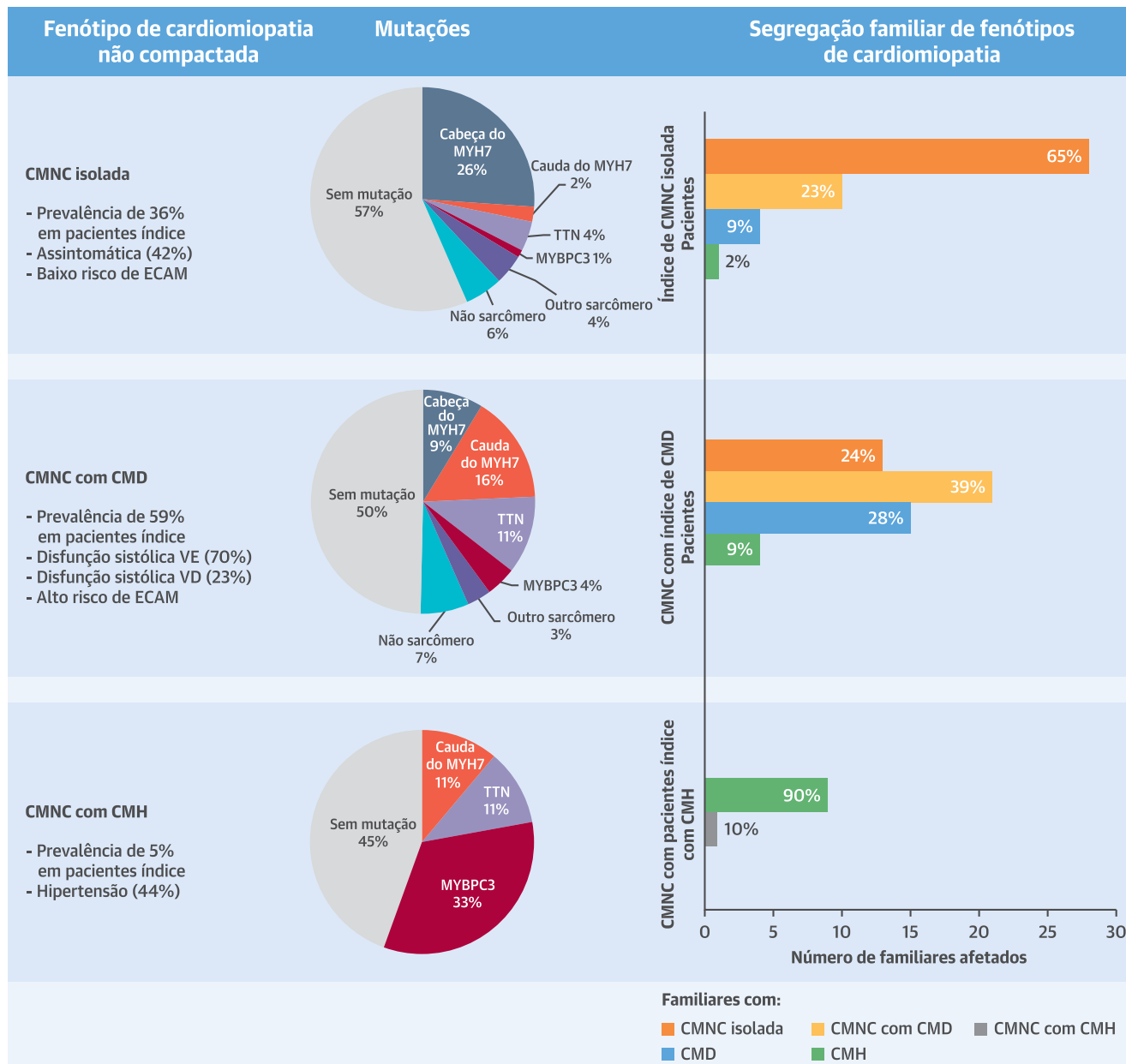
TRIAGEM FAMILIAR. Ao todo, 79% (113 de 143) das famílias dos casos índice da CMNC participaram da triagem genética e cardiológica da família (Figura 1). No total, 473 familiares foram triados: 286 (60%) familiares de primeiro grau e 187 (40%) familiares de segundo grau ou familiares mais distantes. Encontramos mutação em 54 (48%) de 113 dos pacientes índice. Posteriormente, 187 (66%) dos 283 familiares dos casos índice com mutação

foram submetidos a testes genéticos, revelando que 109 (58%) dos familiares testados apresentavam mutação. Em 78 familiares, mutação foi excluída. A triagem cardiológica foi realizada em 102 dos 109 familiares com mutação, revelando que 64 (63%) familiares com mutação apresentavam cardiomiopatia e 38 (37%) não apresentavam cardiomiopatia. Além disso, 16 familiares das famílias com mutação e os quais recusaram o teste de DNA foram diagnosticados com uma cardiomiopatia. Em 39 (72%) das 54 famílias com mutação, 267 dos 283 familiares participantes foram submetidos a um exame cardiológico, revelando que 80 dos familiares examinados foram afetados (29%). Para 15 (28%) das 54 famílias com mutação, os resultados da triagem familiar foram inconclusivos. A triagem familiar de 59 famílias sem mutação identificou cardiomiopatia em 27 (46%) de 190 familiares de 19 famílias. No total, a triagem familiar relatou cardiomiopatia familiar em 58 das famílias triadas com 107 (23%) familiares afetados. Em 34 famílias, todos os membros afetados apresentavam CMNC. Em 17 famílias, havia familiares com CMD sem não compactação e, em sete famílias, foram observados familiares com CMH sem não compactação. Em famílias com mutação, o rendimento da triagem familiar foi maior do que em famílias sem mutação (mutação, 72%; sem mutação, 32%; $p < 0.001$) (Ilustração Central, Tabela Online 2).

CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS DOS FENÓTIPOS DA CMNC: CMNC ISOLADA, CMNC COM CMD E CMNC COM CMH.

Os 216 pacientes diagnosticados com CMNC foram classificados de acordo com o fenótipo da CMNC no seguimento: 92 pacientes com CMNC isolada (51 casos índice e 41 familiares), 115 pacientes com CMNC com CMD (84 casos índice e 31 familiares) e 9 pacientes com CMNC com CMH (8 casos índice e 1 familiar) (Tabela 1). Familiares afetados com CMNC apresentaram características clínicas menos graves durante o diagnóstico e o seguimento em comparação a pacientes índice com CMNC (Tabelas 1 e 2): 48% dos familiares com CMNC eram assintomáticos em comparação a 24% dos pacientes ($p < 0,001$). A CMNC com o fenótipo da CMD foi mais frequente em casos índice ($p = 0,010$), e a disfunção sistólica VE foi mais frequente ($p < 0,001$) em casos índice do que em familiares afetados. Pacientes com CMNC isolada apresentaram menos disfunção sistólica VD e VE do que pacientes com CMD ou CMH ($p = 0,023$ e $p < 0,001$). Os pacientes com CMNC e CMH mais frequente apresentaram hipertensão ($p = 0,014$). Durante um seguimento médio de 44 meses (amplitude interquartil: 9 a 93 meses), o ECAM ocorreu em 45 pacientes. As razões de risco no seguimento mostraram que a CMNC com CMD apresentou maior risco para ECAM (razão de risco: 2,29; IC95%: 1,17 a 4,47; $p = 0,016$) (Figura 2, Tabela 3).

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Fenótipos em cardiomiopatia familiar não compactada



van Waning, J.I. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(13):1601-11.

Classificação da cardiomiopatia não compactada (CMNC) de acordo com o fenótipo cardíaco em CMNC isolada (51 índices e 41 familiares), da CMNC com cardiomiopatia dilatada (CMD) (índice 84 e 31 familiares) e da CMNC com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) (8 índices e 1 familiar) em 39 famílias com mutação e 19 famílias sem mutação. A genotipagem e a triagem familiar revelaram que a CMNC isolada estava ligada a mutações no domínio da cabeça do MYH7 ($p < 0,001$), CMNC isolada em familiares ($p < 0,001$) e menor risco de disfunção ventricular esquerda (VE) ($p < 0,001$). A CMNC com CMD foi ligada ao domínio da cauda do MYH7 ($p < 0,001$) e TTN e foi associada a familiares com CMD sem sinais de não compactação ($p = 0,002$) e desfecho grave ($p = 0,016$). O fenótipo da CMH estava ligado ao MYBPC3 nas famílias com CMNC ($p < 0,001$) e CMH sem sinais de não compactação em familiares ($p < 0,001$). Os fatores que reduzem o risco de familiares não apresentaram mutação em pacientes índice, não penetrância de mutações familiares ou doença assintomática. Esses achados ressaltam que o fenótipo da CMNC do caso índice e o genótipo são preditores importantes de risco em familiares. ECAM = eventos cardíacos adversos maiores; MYBPC3 = proteína C3 de ligação da miosina; MYH7 = cadeia beta de miosina pesada; VD = ventricular direita; TTN = titina.

TABELA 1 Características de fenótipos da CMNC								
	Todas CMNC (N = 216)	Status			Fenótipo da CMNC			Valor de p
		Pacientes índice (n = 143)	Familiares (n = 73)	Valor de p	Isolado (n = 92)	Com CMD (n = 115)	Com CMH (n = 9)	
Paciente índice	116 (54)	143	73		51 (55)	84 (73)	8 (89)	0,010
Masculino	116 (54)	76 (53)	40 (55)	NS	44 (48)	66 (57)	6 (67)	NS
Idade na apresentação < 18 anos	35 (16)	25 (17)	10 (14)	NS	15 (16)	18 (16)	2 (22)	NS
Idade na apresentação, anos	38 (23-52)	40 (24-54)	35 (22-48)	NS	34 (22-48)	40 (26-56)	36 (33-45)	NS
Mutação	104 (48)	63 (44)	41 (56)	NS	41 (45)	58 (50)	5 (56)	NS
Defeito cardíaco congênito	15 (7)	9 (6)	6 (8)	NS	6 (7)	7 (6)	2 (22)	NS
Comorbidade ^a	48 (22)	33 (23)	15 (21)	NS	15 (16)	18 (16)	5 (56)	0,009
Assintomática ^a	69 (32)	34 (24)	35 (48)	< 0,001	39 (42)	28 (24)	2 (22)	0,018
Bloqueio do ramo direito	8 (4)	6 (4)	2 (3)	NS	3 (3)	5 (4)	0	NS
Bloqueio do ramo esquerdo	27 (13)	25 (17)	2 (3)	0,002	7 (8)	18 (16)	2 (22)	NS
Diâmetro do átrio esquerdo > 45 mm	39 (20)	32 (25)	7 (10)	0,013	9 (12)	26 (24)	4 (44)	0,019
Disfunção sistólica VD	38 (18)	28 (20)	10 (14)	NS	9 (10)	26 (23)	3 (33)	0,023
Disfunção sistólica VE	113 (52)	87 (61)	26 (36)	< 0,001	25 (27)	81 (70)	7 (78)	< 0,001

Os valores são n (%) ou mediana (amplitude interquartil). ^aHipertensão, hipercolesterolemia, doença arterial coronariana e diabetes. ^aNa apresentação.
CMNC = cardiomiopatia não compactada; CMD = cardiomiopatia dilatada; CMH = cardiomiopatia hipertrófica; NS = não significativo; VD = ventricular direito; VE = ventricular esquerdo.

SEGREGAÇÃO FAMILIAR DE FENÓTIPOS DA CMNC.

Dos 107 familiares diagnosticados com cardiomiopatia, 73 apresentavam CMNC. Cinquenta familiares tinham o mesmo fenótipo da CMNC que o paciente índice na família. O risco de apresentar CMNC isolada foi maior em familiares de pacientes índice com CMNC isolada do que em familiares com CMNC com casos índice de CMD ($p < 0,001$) (Ilustração Central). CMNC com CMD em familiares ocorreu em famílias de casos índice com CMNC isolada e CMNC com CMD. Esses padrões de segregação familiar de fenótipos da CMNC foram observados em famílias com e sem mutação. Em algumas famílias, todos os pacientes apresentavam o mesmo fenótipo; em oito famílias, todos os pacientes apresentavam CMNC iso-

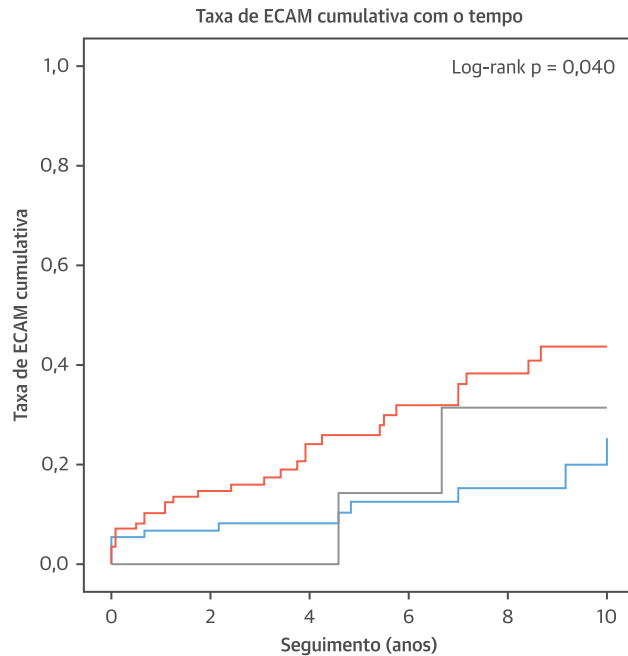
lada; em nove famílias, todos apresentavam CMNC com CMD; e, em uma família, todos apresentavam CMNC com CMH. Em 17 famílias, os familiares foram diagnosticados com CMD ou CMH sem não compactação. Familiares com CMD (sem não compactação) foram observados com maior frequência nas famílias com CMNC com casos índice de CMD ($p = 0,049$). Familiares com CMH (sem não compactação) foram observados apenas em famílias de casos índice com CMNC e CMH ($p < 0,001$). Mutações no domínio da cabeça do MYH7 predizem CMNC isolada (razão de chances: 7,5; intervalo de confiança de 95% (IC): 2,9 a 19,5; $p < 0,001$), enquanto mutações no domínio da cauda do MYH7 previram CMNC com CMD (razão de chances: 9,8; IC95%: 2,8 a 34,0; $p < 0,001$).

TABELA 2 Taxa de eventos por 100 pacientes-ano com seguimento de fenótipos da CMNC desde o diagnóstico								
	Todas CMNC (N = 216)	Status			Fenótipo da CMNC			Valor de p
		Índice (n = 143)	Familiares (n = 73)	Valor de p	Isolado (n = 92)	Com CMD (n = 115)	Com CMH (n = 9)	
Seguimento, meses	44 (9-93)	42 (9-85)	50 (8-106)	NS	51 (10-93)	38 (8-93)	80 (55-120)	NS
Acidente vascular cerebral ^a	0,85 (8)	0,84 (5)	0,86 (3)	NS	0,93 (4)	0,87 (4)	0	NS
Embolia periférica ^a	1,06 (10)	1,67 (10)	0	0,010	0,93 (4)	1,31 (6)	0	NS
Fibrilação atrial (paroxística) ^a	2,65 (25)	3,68 (22)	0,86 (3)	0,004	1,40 (6)	3,28 (15)	6,89 (4)	0,034
TV ^a	2,65 (25)	3,85 (23)	0,58 (2)	0,001	1,86 (8)	3,49 (16)	1,72 (1)	NS
FV/TV sustentada ^a	1,38 (13)	2,01 (12)	0,29 (1)	NS	0,93 (4)	1,97 (9)	0	NS
Insuficiência cardíaca que requer hospitalização ^a	4,44 (42)	6,36 (38)	1,15 (4)	< 0,001	1,63 (7)	7,21 (33)	3,44 (2)	< 0,001
CDI (%)	71 (33)	57 (40)	14 (19)	0,001	19 (21)	51 (44)	1 (11)	< 0,001
Prevenção secundária, % ^a	11 (16)	11 (19)	0	NS	3 (16)	8 (16)	0	NS
Choque apropriado ^a	0,53 (5)	0,84 (5)	0	NS	0	1,09 (5)	0	NS
Transplante de coração ^a	0,74 (7)	1,17 (7)	0	0,043	0,23 (1)	1,31 (6)	0	NS
Falecido ^a	2,12 (20)	2,18 (13)	2,01 (7)	NS	0,93 (4)	3,06 (14)	3,44 (2)	NS
ECAM ^a	4,76 (45)	5,86 (35)	2,88 (10)	NS	2,80 (12)	6,77 (31)	3,44 (2)	0,040

Os valores são mediana (amplitude interquartil) ou taxa de eventos (número de pacientes). ^aApresentar pelo menos um dos seguintes fatores de risco: hipertensão, hipercolesterolemia, doença arterial coronariana e diabetes. ^aPortadores do desfibrilador cardioversor implantável (CDI).
ECAM = eventos cardíacos adversos maiores; FV = fibrilação ventricular; TV = taquicardia ventricular; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

FIGURA 2 Curvas de Kaplan-Meier de eventos cardíacos adversos maiores para fenótipos da CMNC

Fenótipo da CMNC	ECAM/100 pacientes-ano	RR (IC 95%)	Valor de p
CMNC isolada	2,80	1,00	N/A
CMNC com CMD	6,77	2,29 (1,17 - 4,47)	0,016
CMNC com CMH	3,44	1,30 (0,29 - 5,81)	0,733



Número em risco	0	2	4	6	8	10
CMNC isolada	92	63	48	36	21	14
CMNC com CMD	115	71	43	33	18	13
CMNC com CMH	9	8	7	5	3	3

A CMNC isolada é exibida em azul; a CMNC com cardiomiopatia dilatada (CMD) é exibida em laranja; e a CMNC com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é exibida em cinza. ECAM = eventos cardíacos adversos maiores; IC = intervalo de confiança; N/D = não disponível; RR = razão de risco; outras abreviaturas como na Figura 1.

Mutações TTN predisseram risco para CMD sem não compactação em familiares (razão de chances: 10,9; IC95%: 2,3 a 51,1; $p = 0,002$). O risco de CMH sem não compactação em familiares estava aumentado em famílias com mutações no gene MYBPC3 (razão de chances: 585,0; IC95%: 49,5 a 6915,4; $p < 0,001$). Em famílias de casos índice sem mutação, menos familiares foram diagnosticados com cardiomiopatia provavelmente devido a haver menos casos com uma causa genética nesse grupo de pacientes.

FENÓTIPOS DE MUTAÇÕES NO MYH7. No total, 69 portadores da mutação MYH7 foram identificados, dos quais 55 (23 índices) apresentaram CMNC; 34 pacientes apresentaram mutação no domínio da cabeça, e 21 pacientes apresentaram mutação na cauda do MYH7 (Tabela 4). Quase metade [$n = 24$ (44%)] dos pacientes com CMNC com mutação MYH7 era assintomática. A não

penetrância foi observada em 12 (17%) dos portadores da mutação MYH7 (50% com mutação na cabeça e 50% no domínio da cauda). A CMNC com CMD foi associada a mutações no domínio da cauda do MYH7 (fora do p-loop MYH7) (29% CMNC isolada vs. 86% CMNC com CMD; $p < 0,001$) (Figura 3). Dois familiares com mutação no domínio da cauda de MYH7 tinham CMD sem não compactação. No geral, os pacientes com mutação na cabeça do MYH7 eram mais jovens na apresentação ($p = 0,036$). Mutações na cauda do MYH7 foram associadas à disfunção VD (6% vs. 33%; $p = 0,01$). Não houve diferença no risco de ECAM em pacientes com mutações no domínio da cabeça e da cauda do MYH7. A anomalia de Ebstein ocorreu em 4 dos 34 pacientes com mutação MYH7 no domínio da cabeça: dois pacientes com CMNC e anomalia de Ebstein em uma família, além de uma família com um paciente com CMNC com anomalia de

TABELA 3 ECAM na CMNC desde o diagnóstico				
	ECAM/Característica 100 pacientes-ano presente*	ECAM/Característica 100 pacientes-ano ausente*	Razão de risco (intervalo de confiança de 95%)	Valor de p
Paciente índice	5,86 (35/143)	2,88 (10/73)	1,95 (0,96-3,95)	0,065
Masculino	4,44 (22/116)	5,11 (23/100)	0,91 (0,51-1,65)	0,763
Idade < 18 anos na apresentação	3,24 (7/35)	5,21 (38/181)	0,69 (0,31-1,55)	0,365
Mutação	4,93 (24/103)	4,58 (21/113)	1,2 (0,63-2,08)	0,646
Cardiopatia congênita	2,03 (2/15)	5,08 (43/201)	0,21 (0,03-1,53)	0,123
Comorbidades cardiovasculares [†]	8,24 (13/32)	4,06 (38/178)	2,08 (1,09-3,97)	0,027
Assintomático na apresentação	2,32 (7/69)	5,91 (38/147)	0,40 (0,18-0,90)	0,027
Bloqueio do ramo direito	0,00 (0/8)	5,06 (45/208)	0,05 (0,00-14,32)	0,292
Bloqueio do ramo esquerdo	6,47 (9/27)	4,47 (36/189)	1,56 (0,75-3,24)	0,239
Diâmetro do átrio esquerdo > 45 mm	6,39 (12/39)	4,28 (29/156)	1,55 (0,79-3,05)	0,204
Função sistólica VE reduzida	7,34 (33/113)	2,42 (12/103)	3,16 (1,60-6,27)	0,001
Função sistólica VD reduzida	8,36 (14/38)	3,54 (27/178)	2,20 (1,17-4,15)	0,015

*Taxas (nº de pacientes com evento/nº de pacientes em risco). [†]Hipertensão, hipercolesterolemia, doença arterial coronariana e diabetes. Abreviaturas conforme as Tabelas 1 e 2.

Ebstein e um familiar com anomalia de Ebstein sem não compactação.

FENÓTIPOS DE MUTAÇÕES TTN. As mutações TTN ocorreram em 30 casos: 18 (índice 15) com CMNC e 12 familiares com CMD. Dez (67%) das mutações ocorreram na banda A (Tabela 4). Dos cinco pacientes com mutação fora da banda A, dois tinham um genótipo complexo envolvendo mutação MIB1. Nove dos 14 familiares com mutação familiar TTN não apresentavam sinais de cardiomiopatia. Para mutações fora da não penetrância da banda A (57% vs. 6%; p = 0,004), foram observadas doença assintomática (dois de três) e idade mais avançada no diagnóstico (não banda A de 59 anos vs. banda A de 39 anos, p = 0,006).

FENÓTIPOS DE MUTAÇÕES NO MYBPC3. Foram observadas 11 mutações de MYBPC3 em oito famílias com nove pacientes com CMNC. Três pacientes com

índice CMNC apresentaram duas mutações em MYBPC3 (Tabela 4). Três pacientes com mutação MYBPC3 apresentaram CMNC com CMH. Cinco pacientes com mutação MYBPC3 apresentaram CMNC com CMD e um apresentou CMNC isolada; sete (78%) apresentaram disfunção VE; e cinco (56%) apresentaram um ECAM. Onze (33%) dos familiares com mutação, incluindo cinco com a mutação do fundador holandês c.2373dupG, não apresentavam sinais de cardiomiopatia.

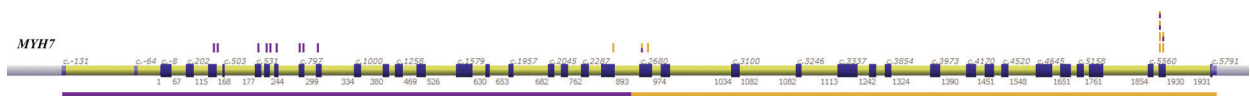
DISCUSSÃO

A predição de risco para um fenótipo de cardiomiopatia e risco associado a eventos adversos é importante para o aconselhamento de familiares de pacientes com CMNC e, posteriormente, adaptar a triagem cardiológica da família. Este estudo mostrou que as características cardíacas e o defeito genético dos casos índice podem

	MYH7			Valor de p	TTN			Valor de p	MYBPC3 (n = 33)
	Cabeça [†] (n = 40)	Cauda [†] (n = 29)	Total (n = 69)		Não banda A (n = 14)	Banda A (n = 16)	Total (n = 30)		
Paciente índice com CMNC	11	12	23		5	10	15		8
CMNC isolada	24	2	26		2	2	4		1
CMNC com CMD	10	18	28		3	10	13		5
CMNC com CMH	0	1	1		0	1	1		3
CMD	0	2	2		1	2	3		0
CMH	0	0	0		0	0	0		13
Não penetrância	6	6	12		8	1	9		11
Pacientes com CMNC	34	21	55		5	13	18		9
Média de idade na apresentação, anos	28	38	32	0,036	59	39	45	0,006	34
Assintomático	16 (47)	8 (38)	24 (44)	NS	1 (20)	2 (15)	3 (17)	NS	3 (33)
Disfunção sistólica VE	14 (41)	14 (67)	28 (51)	NS	4 (80)	10 (77)	14	NS	7 (78)
Disfunção sistólica VD	2 (6)	7 (33)	9 (17)	0,020	0	6 (15)	6 (33)	NS	0
ECAM	3 (9)	3 (14)	6 (11)	NS	0	5 (38)	5 (28)	NS	5 (56)

Os valores são n ou n (%), salvo indicação contrária. [†]A cabeça é o loop p do final do MYH7 em c.2523, a cauda era o restante do gene MYH7. MYBPC3 = proteína C3 de ligação da miosina; MYH7 = cadeia beta de miosina pesada; TTN = titina; outras abreviaturas como nas Tabelas 1 e 2.

FIGURA 3 Mutações no MYH7 na CMNC



Roxo indica o domínio da cabeça e famílias com CMNC isolada. **Amarelo** indica o domínio da cauda e as famílias com CMNC com CMD. A marca mista em **roxo e amarelo** indica famílias com CMNC isolada e CMNC com CMD. Mutações na cabeça, fenótipo da CMNC isolada versus na cauda, CMNC com CMD ($p < 0,001$). Figura adaptada de Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Rouen, França), 12-2016. Abreviaturas conforme a Figura 1.

ajudar a prever o fenótipo de cardiomiopatia e o risco associado a familiares. Foi observada segregação familiar da CMNC isolada, CMNC com CMD ou CMNC com CMH, bem como famílias apresentando uma gama de diferentes fenótipos da CMNC. Quando o caso índice apresentava CMNC isolada, os familiares tinham maior probabilidade de apresentar CMNC isolada de modo semelhante, vinculada a um melhor prognóstico com menos disfunção sistólica VD e VE e baixo risco de ECAM. Quase metade dos pacientes com CMNC isolada apresentava mutação, predominantemente no domínio da cabeça do MYH7. CMNC com CMD foi, em geral, o fenótipo da CMNC mais frequente e estava associado a mutações no domínio da cauda do MYH7 e na TTN com risco aumentado de disfunção sistólica VE e ECAM nos pacientes. Familiares de casos índice com CMNC e CMD apresentaram um risco aumentado de ter CMD sem hipertrabeculação quando comparados a familiares de casos índice com outras características de CMNC. Para familiares de casos índice com CMNC e CMH, o risco de CMH sem não compactação estava aumentado.

FENÓTIPOS DA CMNC. Os fenótipos de cardiomiopatia em familiares incluíram CMD sem sinais de CMNC, particularmente em famílias de casos índice com CMNC e CMD. Não se sabe se a dilatação VE em CMNC com CMD é secundária à CMNC avançada ou representa hipertrabeculação que pode ocorrer em um subgrupo distinto de pacientes com CMD. Neste estudo, 70% dos pacientes com CMNC e CMD apresentaram insuficiência cardíaca, indicando que, na CMNC, assim como em outras doenças cardíacas, a insuficiência cardíaca progressiva pode levar à dilatação VE. Por outro lado, a função normal do VE em ~ 30% dos pacientes com CMNC e CMD não conseguiu explicar a dilatação VE. De modo semelhante, os novos critérios diagnósticos da CMD incluem CMD sem disfunção VE (30). Nossos resultados sugerem que mutações na cauda do MYH7 e na TTN podem predispor à dilatação VE, com ou sem disfunção VE e, em alguns casos, com disfunção VD. O mais importante é que não houve diferença aparente no desfecho para CMD, com ou sem hipertrabeculação (31). De modo semelhante, em um número menor de casos, a nosologia da CMNC

concomitante com CMH permanece como parte do espectro de hipertrabeculação pouco compreendido. Em famílias com mutação, todos os familiares com CMD e CMH tiveram mutação familiar e, portanto, apresentam CMNC a um espectro mais amplo de cardiomiopatia. O mecanismo de hipertrabeculação precisa ser explorado com foco no papel dos defeitos genéticos adicionais ou fatores não genéticos.

RISCO PARA FAMILIARES. A triagem familiar mostrou que os familiares apresentaram características cardíacas menos graves do que os pacientes índice entre todos os subtipos de CMNC, o que pode ser explicado pela detecção precoce por meio da triagem que permite o tratamento precoce e a prevenção de complicações graves. O risco de cardiomiopatia em familiares foi maior em famílias de casos índice com mutação do que em famílias sem mutação. No entanto, a triagem cardiológica familiar é recomendada em todos os casos porque a triagem familiar também pode identificar familiares assintomáticos com cardiomiopatia em famílias sem evidência de doença genética (4). O fato de a CMNC familiar ocorrer em famílias com e sem mutação mostrou que nem todas as causas genéticas para CMNC foram identificadas. Embora não possamos excluir defeitos genéticos desconhecidos em casos sem mutação, é mais provável que causas não genéticas com baixo risco genético estejam envolvidas do que causas genéticas desconhecidas, uma vez que os familiares apresentaram baixo risco de cardiomiopatia.

GENES. Os fenótipos da CMNC estavam relacionados a causas genéticas. O gene MYH7 foi uma das principais causas genéticas da CMNC. A localização das mutações no MYH7 poderia prever fenótipos cardíacos. Uma explicação para a associação entre mutações na cauda e a CMNC com CMD pode ser a de que mutações no domínio da cauda podem interferir no sítio de ligação da TTN e, portanto, podem ter um efeito semelhante ao das mutações TTN, que são causas importantes da CMD e também preveem a CMD sem CMNC em familiares. Embora mutações na cabeça do MYH7 tenham sido previamente associadas à CMH, nosso estudo não endossou que as

mutações da cabeça do MYH7 estavam relacionadas à CMNC com CMH (32). Nossos resultados endossam a associação previamente relatada de anomalia de Ebstein concomitante e CMNC com mutações no MYH7. De modo semelhante, o MYBPC3, uma das principais causas da CMH, foi observado em famílias com CMNC e CMH e com risco aumentado de CMH sem hipertrabeculação em familiares.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Nem todos os casos índice da CMNC participantes passaram por testes de DNA de sequenciamento de última geração usando o mais recente painel de controle genético, o que indica a possibilidade de subnotificação de causas genéticas. Outra causa de subnotificação da doença familiar pode ser a de que os fenótipos de cardiomiopatia em famílias podem não ter sido observados porque nem todos os familiares participaram dos testes. Conforme o desenho retrospectivo do estudo, podem estar faltando dados clínicos de casos índice e familiares. Além disso, a penetrância dependente de idade pode ser relevante, gerando mais familiares afetados no futuro.

CONCLUSÕES

Os fenótipos da CMNC de pacientes índice e o defeito genético podem prever o fenótipo de cardiomiopatia e a gravidade da doença em familiares. A segregação familiar mais forte dos fenótipos da CMNC foi observada em CMNC isolada. A CMNC com CMD foi associada a mutações no domínio da cauda do MYH7 e TTN, apre-

sentando pior desfecho e com CMD sem CMNC em familiares. A CMNC com CMH foi relacionada ao MYBPC3 e à CMH sem CMNC em familiares.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Danielle Majoor-Krakauer, Department of Clinical Genetics, EE 2036, Erasmus Medical Center, POB 2040, 3000CA Rotterdam, Países Baixos. E-mail: d.majoor-krakauer@erasmusmc.nl. Twitter: @Erasmusgenetica.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA EM CONHECIMENTO MÉDICO.

Na CMNC familiar, a causa genética e o fenótipo distinto da CMNC (CMNC isolada, CMNC com CMD ou CMNC com CMH) dos casos índice podem ajudar a prever o risco para familiares.

PANORAMA TRANSLACIONAL.

A heterogeneidade etiológica e genética da CMNC demanda estratificação de risco genético para distinguir famílias com alta carga genética e alto risco para familiares. Famílias de pacientes em que a CMNC pode ocorrer por causas não genéticas ou por causas genéticas (ainda que desconhecidas) com pequenos efeitos (por exemplo, modificadores genéticos) podem apresentar baixo risco para familiares. Em última análise, o desenho de um modelo de risco para prever o risco para familiares com dados genéticos e clínicos do caso índice pode ser obtido por meio da coleta de dados de grandes estudos de triagem familiar.

REFERÊNCIAS

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
3. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-71.
4. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, clinical features, and long-term outcome of noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:711-22.
5. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:3449-60.
6. van Spaendonck-Zwarts KY, van Rijsingen IA, van den Berg MP, et al. Genetic analysis in 418 index patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: overview of 10 years' experience. *Eur J Heart Fail* 2013;15:628-36.
7. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015;17:880-8.
8. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Michels M, et al. The importance of genetic counseling, DNA diagnostics, and cardiologic family screening in left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3: 232-9.
9. Ronvelia D, Greenwood J, Platt J, Hakim S, Zaragoza MV. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle. *Mol Genet Metab* 2012;107:428-32.
10. Hermida-Prieto M, Monserrat L, Castro-Beiras A, et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol* 2004;94:50-4.
11. Bagnall RD, Molloy LK, Kalman JM, Semsarian C. Exome sequencing identifies a mutation in the ACTN2 gene in a family with idiopathic ventricular fibrillation, left ventricular noncompaction, and sudden death. *BMC Med Genet* 2014;15:99.
12. Camuglia AC, Younger JF, McLaughran J, Lo A, Atherton JJ. Cardiac myosin-binding protein C gene mutation expressed as hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular noncompaction within two families: insights from cardiac magnetic resonance in clinical screening: Camuglia MYBPC3 gene mutation and MRI. *Int J Cardiol* 2013;168:2950-2.
13. Sohn DW, Kim HK, Kim YJ, Oh S, Seong MW, Park SS. Cardiomyopathies with mixed and inapparent morphological features in cardiac troponin I3 mutation. *Korean Circ J* 2017;47:413-7.
14. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children—a relatively

common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:2672-8.

15. Ripoll Vera T, Monserrat Iglesias L, Hermida Prieto M, et al. The R820W mutation in the MYBPC3 gene, associated with hypertrophic cardiomyopathy in cats, causes hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular non-compaction in humans. *Int J Cardiol* 2010;145:405-7.
16. Finsterer J, Schoser B, Stollberger C. Myoadenylate deaminase gene mutation associated with left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Acta Cardiol* 2004;59:453-6.
17. Misumi I, Honda T, Ishii M, Ohmori K. Coexistence of left ventricular hypertrophy and noncompaction: a case report. *J Echocardiogr* 2018;16:95-7.
18. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet* 2015;386:813-25.
19. Jefferies JL, Wilkinson JD, Sleeper LA, et al. Cardiomyopathy phenotypes and outcomes for children with left ventricular myocardial noncompaction: results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Card Fail* 2015;21:877-84.
20. Michels M, Hoedemaekers YM, Kofflard MJ, et al. Familial screening and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy: the Rotterdam experience. *Neth Heart J* 2007;15:184-90.
21. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:101-5.
22. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated

cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:93-102.

23. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980;62:1054-61.
24. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
25. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000;83:667-72.
26. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
27. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
28. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z

scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:922-34.

29. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:715-9.
30. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2016;37:1850-8.
31. Amzulescu MS, Rousseau MF, Ahn SA, et al. Prognostic impact of hypertrabeculation and noncompaction phenotype in dilated cardiomyopathy: a CMR study. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:934-46.
32. Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med* 2017;19:192-203.

PALAVRAS-CHAVE cardiomiopatia não compactada, desfecho, genética, não compactação do ventrículo esquerdo, triagem familiar

APÊNDICE Para acesso a tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.