



## COMENTÁRIO EDITORIAL

# Os testes genéticos na avaliação de doentes e familiares – o exemplo da miocardiopatia hipertrófica



## Genetic tests in the assessment of patients and at-risk relatives: The example of hypertrophic cardiomyopathy

Jorge Manuel Saraiva <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Medical Genetics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal*

<sup>b</sup> *University Clinic of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal*

Disponível na Internet a 15 de fevereiro de 2017

A publicação do artigo «Diagnóstico clínico e genético de miocardiopatia hipertrófica familiar: resultados em cardiologia pediátrica»<sup>1</sup> exemplifica modelarmente as implicações atuais e futuras dos testes genéticos já disponíveis.

A utilização de testes genéticos, regulamentada em Portugal entre outros pela Lei n.º 12/2005 de 26 de janeiro e pelo Decreto-Lei n.º 131/2014, será cada vez mais frequente adicionalmente a outros meios complementares ou em primeira linha. A sua evolução continua a ser extremamente rápida, como demonstrado pela miocardiopatia hipertrófica: hoje em dia é habitualmente utilizada a interpretação da sequenciação da totalidade da região codificante e das transições intrão-exão de sete genes com referência a identificação de variações de sequência patogénicas ou provavelmente patogénicas em 60-65% dos casos<sup>2</sup>. O alargamento dos genes estudados tem ganhos marginais – positividade de 60-70% para 29 genes<sup>3</sup>. Em breve generalizar-se-á a sequenciação exómica total a ser posteriormente substituída pela sequenciação genómica

total. A disponibilidade de informação crescente obriga a cada vez maior rigor na interpretação dos resultados, sendo obrigatório que o responsável pelo teste genético inclua no relatório não só a metodologia utilizada e os resultados como a sua interpretação e as recomendações adequadas a cada contexto clínico. De momento deve ser preferencialmente utilizada a orientação de 2015 do *American College of Medical Genetics and Genomics* que estipula como classificar uma variação de sequência como patogénica, provavelmente patogénica, de significado desconhecido, provavelmente benigna ou benigna<sup>4</sup>.

A miocardiopatia hipertrófica é habitualmente referida como tendo uma prevalência de 1 para 500<sup>3</sup> e uma causa genética confirmada em mais de metade dos casos, o que nos deve levar a refletir sobre o motivo de identificação de apenas 10 famílias (três com caso índice pediátrico e sete adultos) com um resultado de teste genético positivo ao longo de 10 anos. A evolução dos testes genéticos e a sua crescente utilização por certo que estão a fazer aumentar rapidamente este número. O enriquecimento da amostra em situações de maior gravidade e/ou visibilidade também poderá justificar uma primeira avaliação cardiológica com uma mediana correspondente ao limite inferior do recomendado (dez anos) e uma identificação de variações

DOI do artigo original:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.09.009>

Correio eletrónico: [j.saraiva@chuc.min-saude.pt](mailto:j.saraiva@chuc.min-saude.pt)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.11.004>

0870-2551/© 2016 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

de sequência patogénicas em 14 (ou 15) dos 20 casos. A agregação dos resultados dos três casos pediátricos referenciados como casos índice com os dos 17 familiares em primeiro grau de um doente difícil, entre outras coisas, a avaliação da idade da realização da primeira avaliação cardiológica neste último grupo (que por certo não incluirá o caso em que tal foi realizado com um mês de idade). A identificação de uma variação de sequência patogénica em 11 (ou 12) dos 17 familiares em primeiro grau de um doente (65-71%) e a presença de fenótipo positivo na primeira avaliação em quatro dos 11 (ou 12) também reforça o possível enviesamento da amostra.

Os genes avaliados foram os seis referidos como sendo os responsáveis pela grande maioria dos casos (MYH7 40%, MYPBC3 40%, TNNT2 5%, TNNI3 5%, TPM1 2%, MYL3 1%)<sup>3</sup> e outros dois: MYL2 e ACTC1. Todas as mutações identificadas são referentes aos primeiros. A avaliação da distribuição das variações de sequência identificadas é limitada pela dimensão da amostra e pela inclusão de 18 mutações de 14 crianças, contabilizando para este efeito variações de sequência de significado incerto ou provavelmente benignas.

Face à inexistência de um diagnóstico genético confirmado, a sua hereditariedade maioritariamente autossómica dominante com penetrância incompleta e expressividade variável obriga a avaliar periodicamente muitos familiares de cada caso índice pelas vantagens individuais potencialmente daqui decorrentes que podem chegar à prevenção da morte súbita<sup>2</sup>.

A identificação da causa genética da doença no caso índice permite avaliar todos os familiares na idade que estabelece a indicação para vigilância específica (como referido a eletrocardiografia, monitorização Holter de 24 horas, prova de esforço convencional, ecocardiografia, ecocardiografia transtorácica e ecocardiograma de esforço, a que se poderá adicionar a ressonância magnética<sup>2</sup>), no caso aos 10-12 anos, e confirmar ou excluir a presença da variação de sequência patogénica. Estes testes genéticos preditivos obrigam ao consentimento informado, esclarecido e livre escrito nos termos da norma da Direção-Geral da Saúde, disponível na página deste organismo oficial<sup>5</sup>, e devem obrigatoriamente ser realizados em consultas da especialidade de genética médica. Permitem a abstenção de intervenção nos familiares sem risco específico e o reforço da imperiosidade de vigilância e tratamento nos familiares com risco confirmado.

A utilidade dos testes genéticos também permite reforçar o aconselhamento genético individual e de casais e disponibilizar intervenções na esfera reprodutiva, mas tem aqui o seu limite: de momento não pode informar sobre a forma e a idade em que a doença vai surgir e como vai progredir, para o que se deve necessariamente recorrer a outros meios complementares de diagnóstico.

O já citado artigo, publicado neste número, «Diagnóstico clínico e genético de miocardiopatia hipertrófica familiar: resultados em cardiologia pediátrica»<sup>1</sup>, não tem apenas particular relevância para todos os profissionais que participam na prestação de cuidados a doentes com miocardiopatia hipertrófica e seus familiares, como a sua leitura deve priorizar a reflexão sobre as estratégias mais corretas de introdução dos testes genéticos diagnósticos não apenas neste grupo de doentes e famílias, mas de outros da mesma ou de outras especialidades médicas.

## Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Cardoso B, Gomes I, Loureiro P, et al. Diagnóstico clínico e genético de miocardiopatia hipertrófica familiar: resultados em cardiologia pediátrica. *Rev Port Cardiol.* 2017;36:155-65.
2. Elliot PM, Anastasakis 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.
3. Cirino AL, Ho C. Hypertrophic cardiomyopathy overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editores *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016, citado 14 Nov 2016 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/>
4. 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;17:405-24.
5. Direção-Geral da Saúde. Disponível em: <http://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/consentimento-informado-esclarecido-e-livre-dado-por-escrito.aspx>