

Tipos genéticos da CMH. Variantes malignas

Dr. Andrés R. Pérez Riera

A presença de diversas mutações num mesmo gene ou polimorfismos em outros genes são marcadores de mau prognóstico. A CMH causada por mutações no gene triplo sarcômero é rara, mas confere um risco consideravelmente maior por conduzir a progressão do deterioro e arritmias ventriculares.

Defeitos sarcômero múltiplos possuem um prognóstico adverso. O teste genético pode fornecer importantes subsídios para estratificação de risco e, potencialmente, indicar a necessidade de estratégias de vigilância diferencial com base no genótipo. (Girolami F, Ho CY, Semsarian C, Baldi M, Will ML, Baldini K, et al; Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. J Am Coll Cardiol. 2010 Apr 6;55:1444-53.)

Tipo I: 35% das **CMH**. Consiste em alteração no “lócus” **q1** do braço longo do cromossomo 14: altera a cadeia pesada da β -miosina cardíaca (**β -MyHC**).

- Se há descrito mais de 50 mutações desta cadeia.
- As formas malignas deste grupo, isto é, aquelas associadas à morte súbita (**MS**) são:
- Substituição do aminoácido arginina (Arg) por cisteína (Cys) na posição 453.
- Mutação na posição 403: elevada penetrância, hipertrofia severa e morte súbita presente em aproximadamente o **50%** dos afetados.
- Substituição do aminoácido glicina (Gly) por arginina (Arg) na posição 716.
- Substituição do aminoácido arginina (Arg) por triptofano (Trp) na posição 719. Alta penetrância e prognóstico moderado.

Tipo II: (15%). Alteração no cromossomo um: “lócus” **1q32**: modifica a **troponina T cardíaca (cTnT)**. Possui pouca penetrância e hipertrofia. Elevada mortalidade arritmica em jovens menores de 30 anos. Até hoje se descreveram oito mutações.

Tipo III: (5%) alteração no cromossomo 15: “lócus” **q2e** gene da α - **tropomiosina**. Sobrevivência variável. A variante que substitui Alanina (Al) 63 por valina conduz a ICC e de prognóstico desfavorável.

Tipo IV: (15%) altera o cromossomo 11, “lócus” **p11. 2** modificando a **miosina** ligada à proteína **C⁶⁵** lidadora de miosina (**MyBP-C**). Descreveram-se 14 mutações: quatro por troca de nucleotídeos e oito mutações truncadas. Cursa com hipertrofia moderada, boa sobrevivência, aparecimento tardio e baixa penetrância (Niimura, H. et. al. N. Engl. J. Med. 76:208-14,1998).

Outras formas:

Se não descrito quatro mutações para os genes das cadeias leves da miosina reguladora essencial:

- No cromossomo 12, no "locus" **q23eq24. 3**;

- No cromossomo **3p** o gene essencial **MYL3** "locus" **p21. 2-p21-3**;

- Gene da actina.

- Uma alteração no gene do sistema renina-angiotensina da enzima conversora da angiotensina (**ECA**) denominado genótipo **DD** cursa com níveis séricos elevados da **ECA** relacionado com maior risco para **CMH**, cardiomiopatia dilatada, infarto do miocárdio, reestenose pós-angioplastia e hipertrofia miocárdica (**Oshishi, M.; et al. N. Engl J. Med. 331:1097, 1994**). Além do genótipo **DD** existem outros dois sem riscos **II**, e **ID**.