



ARTIGO DE REVISÃO

## Recomendações para a realização de testes genéticos em cardiologia – revisão das principais diretrizes internacionais



Alexandra Sousa<sup>a,b,c,\*</sup>, Oana Moldovan<sup>d</sup>, Ana Lebreiro<sup>e</sup>, Mafalda Bourbon<sup>f</sup>, Natália António<sup>g,h</sup>, Quitéria Rato<sup>i</sup>, Patrícia Rodrigues<sup>j</sup>, Alexandra Toste<sup>k</sup>, Miguel Gonçalves Rocha<sup>l</sup>, Renata Oliveira<sup>m</sup>, Sofia Granja<sup>n</sup>, Cristina Cruz<sup>a,e</sup>, Jorge Almeida<sup>o</sup>, Elisabete Martins<sup>a,e,p</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>b</sup> CINTESIS, Cardiocare – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria Maior, Barcelos, Portugal

<sup>d</sup> Departamento da Criança e da Família, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>e</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

<sup>f</sup> Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

<sup>g</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>h</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>i</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal

<sup>j</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

<sup>k</sup> Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

<sup>l</sup> Unidade de Genética Médica, Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>m</sup> Serviço de Genética Humana, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

<sup>n</sup> Serviço de Cardiologia Pediátrica, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

<sup>o</sup> Serviço de Cirurgia Cardiorádica, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

<sup>p</sup> i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Recebido a 1 de setembro de 2019; aceite a 4 de março de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Doenças cardiovasculares hereditárias; Testes genéticos

**Resumo** Nos últimos anos, tem sido crescente o reconhecimento das causas genéticas das doenças cardiovasculares resultado dos significativos progressos das técnicas laboratoriais. Este conhecimento tem permitido a identificação de «novos» fenótipos e a subclassificação das síndromes clínicas, tendo impacto nas decisões terapêuticas e no aconselhamento genético que é facultado às famílias.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [xanasousa81@gmail.com](mailto:xanasousa81@gmail.com) (A. Sousa).

No presente documento descreve-se o «estado da arte» relativamente às principais recomendações para testes genéticos nas doenças cardiovasculares, pretendendo-se providenciar uma ferramenta útil de consulta para cardiologistas e outros profissionais envolvidos na prestação nos cuidados de saúde a doentes com cardiopatias hereditárias e respetivas famílias. © 2020 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Inherited cardiovascular diseases; Genetic testing

## Recommendations for genetic testing in cardiology: Review of major international guidelines

**Abstract** In recent years, the importance of genetic causes of cardiovascular diseases has been increasingly recognized, as the result of significant advances in molecular diagnosis techniques. This growing knowledge has enabled the identification of new phenotypes and the subclassification of clinical syndromes, impacting the therapeutic approach and genetic counseling offered to affected families.

This paper describes the state of the art of genetic testing in the main cardiovascular diseases, aiming to provide a useful tool to help cardiologists and other health professionals involved in the care of individuals with hereditary heart diseases and their families.

© 2020 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Nos últimos anos, tem sido reconhecida a crescente importância das causas genéticas nas doenças cardiovasculares e os progressos técnicos têm permitido detalhar muitos dos mecanismos moleculares subjacentes.

Os enormes avanços das técnicas de sequenciação genética (*next-generation sequencing* – NGS) aumentaram a capacidade de diagnóstico molecular, mas, em muitos casos, à custa da deteção de variantes genéticas de significado (ainda) incerto, que condicionam o aconselhamento genético familiar. Neste contexto, torna-se fundamental que os cardiologistas e outros profissionais envolvidos na orientação destes doentes/família estejam familiarizados com as indicações, vantagens e limitações dos testes genéticos.

Ao longo deste documento, descrevem-se as principais indicações para testes genéticos das principais síndromes/doenças cardiovasculares hereditárias e para os testes genéticos *post mortem*.

## Recomendações gerais

Sempre que apropriado, os médicos devem informar aqueles que os consultam sobre os mecanismos de hereditariedade da doença em causa e quais as implicações para os seus familiares e de os orientar para uma consulta de genética médica.

O aconselhamento genético deve ser sempre efetuado antes e após um teste genético, garantindo que os doentes compreendam todos os benefícios e as limitações dos resultados, sendo que o teste genético só deve ser realizado após

o consentimento informado do próprio. A comunicação dos resultados deve ser feita exclusivamente ao próprio doente.

## Menores

No caso de menores de idade, só podem ser pedidos testes genéticos se houver benefício imediato para estes, com o consentimento informado dos seus pais ou tutores, sendo de realçar que não podem ser pedidos testes preditivos para doenças de início habitual na vida adulta, sem prevenção ou cura comprovadamente eficazes. Sempre que adequado o/a menor deverá ser envolvido/a na proporção da sua autonomia.

## Testes pré-sintomáticos

Consideram-se testes pré-sintomáticos os que permitam a identificação da pessoa como portadora, ainda que assintomática, de alteração genética inequivocamente responsável por dada patologia. Em pessoas saudáveis, o teste pré-sintomático só pode ser executado no âmbito de uma consulta de genética médica, na sequência de aconselhamento genético, após consentimento informado, escrito. Também neste contexto, os resultados devem ser comunicados ao próprio e não podem ser comunicados a terceiros, incluindo médicos não envolvidos no processo de teste dessa pessoa/família, sem autorização escrita.

Os testes genéticos encontram-se legislados no Decreto-Lei 12/2005 de 26 de janeiro, do qual se apresentam os excertos mais relevantes nos suplementos (Supl.1).

Os principais testes utilizados na prática clínica e a lista de genes citados ao longo do documento de abreviaturas utilizadas encontram-se em suplementos (Supl.2-4).

## Classificação das variantes genéticas

As variantes devem ser classificadas em cinco categorias: patogénicas, provavelmente patogénicas, de significado incerto (VSI), provavelmente benignas, benignas<sup>1</sup>. De notar que apenas as variantes patogénicas e provavelmente patogénicas devem ser utilizadas para orientar o seguimento diferenciado e disponibilizar estudo de portador a familiares assintomáticos em risco.

## Níveis de recomendação

A maioria da informação disponível deriva de registos e de estudos não aleatorizados – nível de evidência c. Os níveis de recomendação usados ao longo deste documento são apresentados no material suplementar (Supl.5).

## Testes genéticos em familiares

Após a identificação de uma variante genética específica, patogénica ou provavelmente patogénica, num caso índice, é uma indicação classe I<sup>2,3</sup>, comum a todas as doenças cardíacas hereditárias, a realização de teste genético em familiares, conjuntamente com aconselhamento genético, antes e após o teste genético.

## Canalopatias

As canalopatias são doenças elétricas primárias do coração, que não se acompanham de alterações macroscópicas ou histopatológicas identificáveis pelas metodologias habituais, dado que as alterações funcionais e estruturais se situam a nível molecular, na membrana celular<sup>4</sup>. São um grupo heterogéneo de patologias nas quais variantes patogénicas nos genes que codificam os canais iónicos originam alterações das correntes iónicas envolvidas no potencial de ação das células cardíacas, conduzindo a arritmias potencialmente fatais<sup>5,6</sup>.

## Síndromes da onda J

As síndromes da onda J referem-se a situações em que a acentuação da onda/ponto J no ECG está associada a um risco acrescido de arritmias ventriculares<sup>7</sup>. A síndrome de Brugada (SBr) e a síndrome de repolarização precoce (SRP) são duas manifestações destas síndromes, estando associadas ao desenvolvimento de taquicardia ventricular (TV) polimórfica, fibrilhação ventricular (FV) e, potencialmente, a morte súbita (MS)<sup>8</sup>. As alterações na onda/ponto J ocorrem em diferentes derivações do ECG – na SBr nas derivações pré-cordiais direitas, na SRP essencialmente nas inferiores e laterais<sup>7,8</sup>.

## Síndrome de Brugada

### Diagnóstico clínico

A SBr é diagnosticada em doentes com padrão eletrocardiográfico de tipo 1 (elevação do segmento ST  $\geq 2$  mm, em cúpula (*coved type*), numa ou mais derivações pré-cordiais direitas, V1 e/ou V2, posicionadas no 2.º, 3.º ou 4.º espaço

intercostal), espontaneamente ou após teste de provocação com fármacos bloqueadores dos canais de sódio (como flecainida ou ajmalina)<sup>8-10</sup>.

Para evitar o sobrediagnóstico, está recomendado que nos casos em que a documentação do padrão eletrocardiográfico de tipo 1 tenha sido obtida apenas após provocação farmacológica, para o diagnóstico de SBr exista adicionalmente pelo menos um dos seguintes critérios: a) FV /TV polimórfica; b) síncope de provável causa arritmica; c) história familiar de MS antes dos 45 anos na presença de autópsia negativa; d) padrão eletrocardiográfico de tipo 1 em familiares; e) respiração agónica noturna; f) indutibilidade de FV/TV<sup>8</sup>. Na Tabela S1 (Supl.6) apresenta-se um *score* diagnóstico para a SBr<sup>8</sup>.

### Diagnóstico genético

A SBr tem sido associada a variantes genéticas em múltiplos genes, que codificam principalmente canais de sódio (*SCN5A* em 11-28% dos probandos, *SCN10A* em 5-17%) e de cálcio (*CACNA1C* em 7% e *CACNB2b* em 5%)<sup>8</sup>.

O teste genético não é necessário para o diagnóstico, podendo, contudo, ser útil na confirmação do diagnóstico em doentes com fenótipos duvidosos e em doentes com SBr estabelecida (classe IIb[3] / IIa[2]), particularmente para facilitar o rastreio genético familiar (classe IIb[3]) (Tabela 1).

## Síndrome de repolarização precoce

### Diagnóstico clínico

A SRP é diagnosticada em pacientes com padrão de repolarização precoce nas derivações inferiores e/ou laterais e história de MS abortada, FV ou TV polimórfica documentadas<sup>8</sup>. O padrão de repolarização precoce é definido pela presença de 1) entalhe na porção final do QRS (onda J) ou de empastamento no ramo descendente na onda R, com ou sem elevação do segmento ST; 2) pico da onda J  $\geq 0,1$  mV em  $\geq 2$  derivações contíguas, exceto V1-3; e 3) duração do QRS (medida em derivações sem entalhe ou empastamento do QRS)  $< 120$  ms<sup>11</sup>. Na Tabela S2 (Supl.6), apresenta-se um *score* de diagnóstico da SRP<sup>8</sup>.

### Diagnóstico genético

A SRP foi associada, até à data, a variantes genéticas em sete genes, que codificam principalmente canais de cálcio (*CACNA1C*, *CACNB2b* e *CACNA2D1*), mas o seu papel etiológico é questionável<sup>8</sup> e, consequentemente, o teste genético não está indicado<sup>3</sup> (Tabela 1).

## Síndromes do QT

### Síndrome do QT longo

*Diagnóstico clínico.* O diagnóstico da síndrome do QT longo (SQTL) baseia-se na medição do intervalo QTc, após exclusão de causas secundárias de prolongamento deste intervalo, como fármacos e alterações eletrolíticas<sup>10</sup>. Para auxiliar o diagnóstico, foi criado um *score*<sup>12</sup> que, para além da duração do QTc, considera outras alterações eletrocardiográficas, sintomas e história familiar (Supl.6, Tabela S3). Assim, na ausência de causas secundárias, o diagnóstico de SQTL é estabelecido se<sup>9</sup>: 1) QTc  $\geq 480$  ms em ECGs repetidos (classe

**Tabela 1** Recomendações para a realização de testes genéticos nas canalopatias

Doença	Recomendação	R / NE	Fonte (ano)
Síndrome de Brugada	O teste genético, alargado ou dirigido ( <i>SCN5A</i> ), pode ser útil em doentes com SBr estabelecido com base na história clínica, história familiar e achados eletrocardiográficos (ECG de repouso ou após teste de provocação).	Ila-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
	O teste genético pode ser considerado em doentes com SBr estabelecido ou suspeito, para facilitar o rastreio genético familiar.	Ilb-C	AHA/ACC/HRS (2017) <sup>3</sup>
	O teste genético não está recomendado em casos isolados de padrão de Brugada tipo 2 ou tipo 3.	III-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
Síndrome de repolarização precoce	O teste genético não está indicado.	III-B	AHA/ACC/HRS (2017) <sup>3</sup>
Síndrome do QT longo	O teste genético, alargado ou dirigido às SQT1 1-3 ( <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> e <i>SCN5A</i> ) está recomendado em indivíduos assintomáticos com QTc > 480 ms (na pré-puberdade) ou > 500 ms (adultos), na ausência de causas secundárias.	I-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
	O teste genético, alargado ou dirigido às SQT1 1-3 ( <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> e <i>SCN5A</i> ) está recomendado em indivíduos com forte suspeita clínica de SQT1 com base na história clínica, história familiar e achados eletrocardiográficos (ECG de repouso ou após teste de provocação - exercício ou infusão de catecolaminas).	I-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
	O teste genético, alargado ou dirigido às SQT1 1-3 ( <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> e <i>SCN5A</i> ) pode ser considerado em indivíduos assintomáticos com QTc > 460 ms (na pré-puberdade) ou > 480 ms (adultos), na ausência de causas secundárias.	I-B Ilb-C	AHA/ACC/HRS (2017) <sup>3</sup> EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
Síndrome do QT curto	O teste genético, alargado ou dirigido às SQT1 1-3 ( <i>KCNH2</i> , <i>KCNQ1</i> e <i>KCNJ25A</i> ) pode ser considerado em indivíduos com forte suspeita clínica de SQT1 com base na história clínica, história familiar e achados eletrocardiográficos.	Ilb-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
	O teste genético pode ser considerado em doentes com SQT1 para facilitar o rastreio genético familiar.	Ilb-C	AHA/ACC/HRS (2017) <sup>3</sup>
TVPC	O teste genético, alargado ou dirigido a TVPC1 ou TVPC2 ( <i>RYR2</i> e <i>CASQ2</i> ) está recomendado em indivíduos com forte suspeita clínica de TVPC com base na história clínica, história familiar e achados eletrocardiográficos durante testes provocativos (exercício ou infusão de catecolaminas).	I-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
	O teste genético pode ser útil em doentes com TVPC e taquicardia ventricular ou síncope no exercício.	Ila-B	AHA/ACC/HRS (2017) <sup>3</sup>

ACC – American College of Cardiology; AHA – American Heart Association; ECG – eletrocardiograma; EHRA – European Heart Rhythm Association; HRS – Heart Rhythm Society; NE – nível de evidência; R – nível de recomendação; SBr – Síndrome de Brugada; SQT1 – síndrome do QT curto; SQT1 – síndrome do QT longo; TVPC – taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

1) ou 2) score de risco > 3 (classe I) ou 3) identificação de variante patogénica, independentemente da duração do QTc (classe I) ou 4) QTc  $\geq$  460 ms em ECGs repetidos e síncope inexplicada (classe IIa).

**Diagnóstico genético.** A SQTl está associada a variantes genéticas documentadas em pelo menos 15 genes<sup>13</sup>. O teste genético identifica variantes patogénicas em aproximadamente 75% dos casos, sendo que três genes são responsáveis por sensivelmente 90% dos testes positivos<sup>9</sup> – *KCNQ1*, *KCNH2* e *SCN5A* (associados às SQTl tipo 1 a 3, respetivamente)<sup>9</sup>. Nestes casos em particular, o diagnóstico genético reveste-se de valor prognóstico, dado que os diferentes genótipos associam-se a maior ou menor risco de morte súbita, principalmente quando associado ao género e à duração do QTc, sendo este risco particularmente elevado em mulheres com SQTl tipo 2 e homens com SQTl tipo 3 e com QTc > 500 ms<sup>6,14</sup>, e dado que os *triggers* para os eventos arritmicos são também distintos (na SQTl tipo 1, a atividade física, particularmente a natação; na SQTl tipo 2, ruídos altos e súbitos; na SQTl tipo 3, o repouso ou sono)<sup>6,15</sup>. Cerca de 20–25% dos doentes com SQTl confirmado geneticamente apresentam QTc com duração normal<sup>10,16</sup>.

O estudo molecular pode ser dirigido a um gene específico, orientado pelo ECG, fatores precipitantes da síncope ou presença de características sindrómicas. Nos doentes com surdez congénita, cardiopatia congénita, défice cognitivo, perturbação do espectro de autismo e/ou dismorfias, deve ser considerada a hipótese diagnóstica de síndrome de Jervell e Lange-Nielson, síndrome de Timothy, síndrome de Andersen-Tawil ou considerar o uso de painéis genéticos, que incluam múltiplos genes relacionados com o SQTl, que permitam o diagnóstico de formas mais raras de SQTl<sup>17</sup>.

A síndrome de Jervell e Lange-Nielson é uma síndrome autossómica recessiva ou, menos frequentemente, heterozigótica composta, envolvendo os genes *KCNQ1* ou *KCNE1*, na qual a presença de prolongamento do QTc, habitualmente > 500 ms, se associa surdez neurossensorial congénita bilateral profunda e se manifesta habitualmente por síncope em contexto de ativação simpática<sup>6,18</sup>; a síndrome de Timothy (SQTl tipo 8) associa-se a variantes patogénicas no gene *CACNA1C* e caracteriza-se pela presença adicional de perturbação da condução aurículo ventricular, taquiarritmias, cardiopatias congénitas, dismorfias faciais, das mãos e dos pés e de perturbação do desenvolvimento do espectro do autismo<sup>6,19</sup>; a síndrome de Andersen-Tawil (SQTl tipo 7) associa-se a variantes patogénicas no gene *KCNJ2* e, para além do prolongamento do QTc é caracterizada pela presença de onda U, episódios de paralisia muscular periódica hipocaliémica, dismorfias faciais e défice neurocognitivo ligeiro e manifesta-se habitualmente por palpitações, síncope, ou episódios de paralisia, após repouso prolongado ou após o repouso depois de esforço físico<sup>6,20</sup>.

O teste genético, conjuntamente com aconselhamento genético, está indicado em todos os pacientes com o diagnóstico de SQTl ou com forte suspeita clínica (classe I)<sup>2,3</sup>, podendo ser considerado em indivíduos assintomáticos com QTc prolongado (> 480 ms em adultos e > 460 ms na pré-puberdade) na ausência de causas secundárias (classe IIb)<sup>2</sup> (Tabela 1).

### Síndrome do QT curto

**Diagnóstico clínico.** O diagnóstico da síndrome do QT curto (SQTc) é estabelecido na presença de QTc  $\leq$  340 ms (classe I), devendo ser considerado (classe IIa), se QTc  $\leq$  360 ms e adicionalmente existir: 1) variante genética patogénica confirmada; 2) história familiar de SQTc; 3) MS familiar antes dos 40 anos; ou 4) TV/FV abortada, sem cardiopatia estrutural<sup>9</sup>.

**Diagnóstico genético.** A SQTc está associada a variantes genéticas em três genes que codificam canais de potássio (*KCNH2*, *KNCQ1* e *KCNJ2*), os quais também se associam à SQTl, mas com alterações da função destes canais em sentidos opostos<sup>6,10</sup>.

O teste genético pode ser considerado nos indivíduos com SQTc (classe IIb)<sup>2,3</sup> para facilitar o rastreio nos familiares de primeiro grau<sup>3</sup> (Tabela 1). Ao contrário do que acontece no SQTl, no SQTc o teste genético não tem valor prognóstico.

### Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

#### Diagnóstico clínico

A taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) é uma síndrome arritmogénica hereditária que tipicamente se manifesta por síncope ou MS adrenergicamente mediadas e secundárias a taquiarritmias ventriculares<sup>21</sup>. O diagnóstico é estabelecido na presença de: 1) TV bidirecional ou polimórfica induzida pelo exercício ou stress emocional, na presença de coração estruturalmente normal e ECG normal (classe I); ou 2) variante patogénica nos genes *RYR2* ou *CASQ2* (classe I)<sup>9</sup>.

#### Diagnóstico genético

O teste genético está recomendado nos indivíduos com TVPC (classe IIa(3) / I(2)) (Tabela 1).

### Miocardopatias

As miocardopatias são doenças do miocárdio caracterizadas por alterações estruturais e/ou funcionais do músculo cardíaco na ausência de doença coronária, hipertensão, doença valvular ou cardiopatias congénitas, «suficientes» para provocar as alterações observadas<sup>22</sup>.

Atualmente o estudo molecular é parte integrante da avaliação e orientação de doentes/famílias com miocardopatias, sendo também considerado um dos critérios de diagnóstico das formas familiares<sup>23,24</sup>.

### Miocardopatia hipertrófica

#### Diagnóstico clínico

A miocardopatia hipertrófica (MCH) é definida pela presença de hipertrofia ventricular esquerda inapropriada e desproporcional às condições de carga na ausência de outra condição cardíaca ou sistémica que justifique a magnitude de hipertrofia observada. O critério de diagnóstico consiste na presença de espessura máxima da parede do ventrículo esquerdo  $\geq$  15 mm em qualquer segmento miocárdico. Em

parentes de 1.º grau, é suficiente uma espessura da parede  $\geq 13$  mm, não explicada de outra forma, em qualquer segmento miocárdico<sup>25</sup>.

### Diagnóstico genético

O teste genético (dirigido ou com painéis genéticos alargados) está recomendado em doentes com o diagnóstico clínico de MCH (classe I<sup>2,25</sup> / classe IIa<sup>3,26</sup> / nível A<sup>23</sup>), principalmente quando se antevê a realização de rastreio genético familiar<sup>25,26</sup>. O diagnóstico molecular é também recomendado quando a apresentação clínica sugere etiologia genética específica, não sarcomérica (classe I)<sup>26</sup>.

Em doentes cumprindo os critérios de diagnóstico de MCH, a «positividade» estima-se entre 30% a 60% dos casos<sup>25,27-29</sup>, sendo mais elevada nos casos de doença familiar e mais baixa em doentes idosos e em indivíduos com manifestações clínicas não clássicas (início tardio da doença, menor gravidade da hipertrofia, hipertrofia concêntrica ou septal sigmóidea, ausência de eventos adversos)<sup>25,28,29</sup>.

Em indivíduos com achados clínicos equívocos (como espessura das paredes do ventrículo esquerdo entre 12-13 mm e hipertensão arterial, doença valvular ou prática de desporto concomitantes) o teste genético deve apenas ser realizado após uma avaliação clínica e familiar exaustivas por equipas especializadas (classe IIa)<sup>25</sup>, uma vez que o resultado pode igualmente ser equívoco: um resultado negativo não exclui o diagnóstico e as VSI são de difícil interpretação<sup>25</sup> (Tabela 2)

### Fenocópias

Doenças hereditárias do metabolismo e outras correspondem a uma pequena, mas importante, fração de doentes genotipados para MCH, sendo as condições mais frequentemente encontradas na população adulta a doença de Anderson-Fabry, a doença de Danon, a amiloidose e a MCH devida a variantes no gene *PRKAG2*. O diagnóstico diferencial é crucial, uma vez que estas patologias cursam com história natural e prognóstico muito diferentes e podem implicar atitudes terapêuticas distintas. Nos suplementos (Supl.7) são enumeradas manifestações, cardíacas e extra-cardíacas, que podem orientar o diagnóstico molecular.

## Miocardíopatia dilatada

### Diagnóstico clínico

A miocardíopatia dilatada (MCD) é definida pela presença de dilatação e compromisso da função sistólica do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos, na ausência de condições de sobrecarga ou de doença coronária «suficientes» para explicar o grau de disfunção. Considera-se fenotipicamente relacionada a miocardíopatia hipocinética não dilatada (MHND), definida pela presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (FEVE < 45%) ou de ambos os ventrículos, na ausência de dilatação ventricular<sup>24</sup>.

Com a melhoria das técnicas de diagnóstico molecular, tem-se verificado que 25-50% dos casos de MCD «idiopática» apresentam uma base genética, predominantemente com transmissão autossómica dominante<sup>24,30,31</sup>, pelo que é fundamental a avaliação exaustiva da história familiar, envolvendo pelo menos três gerações, nos casos de MCD *de novo*. Na ausência de uma etiologia genética definitiva,

considera-se que a MCD (ou MHND) é familiar se existirem dois ou mais indivíduos afetados na mesma família ou na presença de um indivíduo com diagnóstico definitivo (MCD ou MHND) e um familiar de 1.º grau com diagnóstico confirmado por autópsia e MS antes dos 50 anos<sup>24</sup>.

Por outro lado, a ausência de história familiar não exclui etiologia genética e esta deve ser particularmente considerada quando existe perturbação da condução aurículo-ventricular prévia ou concomitante com a disfunção ventricular ou miopatia esquelética<sup>30</sup>. Para o diagnóstico da doença em familiares existem ainda outros critérios de diagnóstico (Supl. 8; Tabela S4)<sup>24</sup>.

### Diagnóstico genético

O teste genético está recomendado (classe I) em doentes com MCD e doença significativa do tecido de condução (bloqueio aurículo-ventricular de 1.º, 2.º ou 3.º grau) e com história familiar de MS prematura inexplicada<sup>2</sup>; em doentes com MCD familiar ou nos casos de MCD esporádica associada à presença de manifestações particulares, sugestivas de doença genética/rara<sup>24</sup>. Nos indivíduos com o diagnóstico de MCD, deve ser testado o indivíduo com o fenótipo mais evidente (nível A)<sup>23</sup> (Tabela 2).

Nos suplementos (Supl.9) são enumeradas algumas manifestações sugestivas de doença genética/rara, orientadoras do diagnóstico molecular.

A «positividade» do teste genético aproxima-se dos 30-40%<sup>31</sup>, sendo mais elevada nos casos familiares do que nos casos isolados de MCD (25-40% *versus* 10-25%)<sup>23</sup>.

## Miocardíopatia arritmogénica do ventrículo direito

### Diagnóstico clínico

A miocardíopatia arritmogénica do ventrículo direito (MAVD) é definida histologicamente pela substituição progressiva do miocárdio ventricular por tecido fibro-adiposo, particularmente na região denominada «triângulo da displasia» (entre a câmara de entrada, câmara de saída e ápex do ventrículo direito)<sup>22</sup>. A MAVD é diagnosticada na presença de disfunção ventricular direita (global ou regional), associada ou não a doença ventricular esquerda, na presença de evidência histológica da doença e/ou alterações do ECG, ecocardiograma ou ressonância magnética cardíaca (RMC) (Supl. 10; Tabela S5)<sup>32</sup>.

Embora as anomalias estruturais predominem no ventrículo direito, hoje é bem reconhecido que o envolvimento pode ser biventricular e/ou predominantemente do ventrículo esquerdo<sup>33</sup>. Deve ser elevado o índice de suspeição desta entidade clínica aquando da coexistência de padrões de realce tardio não isquémicos, poupando o subendocárdio na RMC, de anomalias da onda T no ECG e de arritmias ventriculares, particularmente na presença de MS familiar<sup>34</sup>.

### Diagnóstico em casos familiares

Após o diagnóstico de MAVD, o diagnóstico em familiares de 1.º grau, necessita apenas de um dos seguintes critérios: 1) inversão da onda T em V1, V2 e V3 (> 14 anos); 2) potenciais tardios; 3) TV com padrão de bloqueio de ramo esquerdo ou ectopia ventricular frequente (> 200 extrassístoles ventriculares em Holter de 24 horas); 4) ligeira dilatação ou disfunção ventricular direita, global ou segmentar<sup>32</sup>.

**Tabela 2** Recomendações para a realização de testes genéticos nas miocardiopatias

Doença	Recomendação	R / NE	Fonte (ano)
Miocardiopatia hipertrófica	O teste genético está recomendado em doentes com critérios diagnósticos de MCH para confirmação do diagnóstico.	I-B	ESC (2014) <sup>25</sup>
	O teste genético, alargado ou dirigido ( <i>MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, TPM1</i> ) está recomendado em indivíduos com diagnóstico clínico de MCH com base na história clínica, história familiar e achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos.	I-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
	O teste genético para MCH e outras causas de hipertrofia cardíaca inexplicada está recomendado em doentes com apresentação clínica atípica ou quando existe suspeita de outra etiologia genética específica.	I-B	ACCF/AHA (2011) <sup>26</sup>
	O teste genético está recomendado em indivíduos com o diagnóstico de MCH estabelecido ou clinicamente suspeito, particularmente para facilitar o rastreio familiar.	Ila-B	AHA/ACC/HRS (2017) <sup>3</sup>
	O teste genético em indivíduos com o diagnóstico <i>bordeline</i> , deve ser efetuado apenas após avaliação exaustiva por equipas especializadas.	Ila-C	ACCF/AHA (2011) <sup>26</sup> ESC (2014) <sup>25</sup>
Miocardiopatia dilatada*	O teste genético deve ser considerado para o indivíduo mais claramente afetado dentro da família para facilitar o rastreio e abordagem familiar.	A	HFSA (2018) <sup>23</sup>
	O teste genético, alargado ou dirigido ( <i>LMNA</i> e <i>SCN5A</i> ) está recomendado em indivíduos com diagnóstico de MCD e doença significativa do tecido de condução e história familiar de MS prematura.	I-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
	O teste genético é recomendado nos casos de MCD familiar e nos casos de MCD esporádica com manifestações particulares, sugestiva de doença genética/rara.	I-	ESC (2016) <sup>24</sup>
	O teste genético pode ser útil nos doentes com MCD familiar para confirmar o diagnóstico e reconhecer aqueles com maior risco arritmico e características sindrómicas.	Ila-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
	O teste genético pode ser útil nos casos de MCD familiar para confirmar o diagnóstico, facilitar o rastreio e planeamento familiar.	mod-A	AHA (2016)
	O teste genético pode ser útil em doentes com MCD familiar ou idiopática juntamente com aconselhamento genético.	Ila-C mod-B	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup> AHA (2016) <sup>31</sup>
	O teste genético deve ser considerado para o indivíduo mais claramente afetado dentro da família para facilitar o rastreio e abordagem familiar.	A	HFSA (2018) <sup>23</sup>

Tabela 2 (Continued)

Doença	Recomendação	R / NE	Fonte (ano)
Miocardiopatia arritmogénica do ventrículo direito*	O teste genético, alargado ou dirigido ( <i>DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, TMEM43</i> ):		EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
	- pode ser útil em indivíduos que cumpram os critérios de diagnóstico de MAVD ( <i>Task Force 2010</i> ).	- IIa-C	
	- pode ser considerado em doentes com MAVD possível (1 critério <i>major</i> ou 2 critérios <i>minor</i> ( <i>Task Force 2010</i> )).	- IIb-C	
	- não está recomendado com apenas um critério <i>minor</i> ( <i>Task Force 2010</i> ).	- III-C	
Miocardiopatia restritiva	O teste genético pode ser útil em doentes com MAVD clinicamente diagnosticada ou suspeita, para o diagnóstico e rastreio familiar dirigido.	IIa-B	AHA/ACC/HRS (2017) <sup>3</sup>
	O teste genético deve ser considerado para o indivíduo mais claramente afetado dentro da família para facilitar o rastreio e abordagem familiar.	A	HFSA (2018) <sup>23</sup>
	O teste genético pode ser considerado em indivíduos com diagnóstico clínico de MCR com base na história clínica, história familiar e achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos.	IIb-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>
Não-compacção do ventrículo esquerdo	O teste genético deve ser considerado para o indivíduo mais claramente afetado dentro da família para facilitar o rastreio e abordagem familiar.	B	HFSA (2018) <sup>23</sup>
	O teste genético pode ser considerado em indivíduos com diagnóstico clínico de NCVE com base na história clínica, história familiar e achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos.	IIa-C	EHRA/HRS (2011) <sup>2</sup>

ACC – American College of Cardiology; AHA – American Heart Association; EHRA – European Heart Rhythm Association; HFSA – Heart Failure Society of America; HRS – Heart Rhythm Society; MCD – miocardiopatia dilatada; MCH – miocardiopatia hipertrófica; MCR – miocardiopatia restritiva; mod – evidência moderada; MS – morte súbita; NCVE – não-compacção do ventrículo esquerdo; NE – nível de evidência; R – nível de recomendação.

\* Mais recentemente, tem sido reconhecida a diversidade e a sobreposição de fenótipos (entre MCD e MAVD), que partilham o mesmo substrato genético e que se associam a risco arritmico elevado, originando um novo grupo denominado de “miocardiopatias arritmogénicas” (disfunção ventricular associada a arritmias auriculares, ventriculares ou bloqueio aurículo-ventricular); nestes casos está também indicado o estudo genético, que deve incluir genes potencialmente arritmogénicos (ex. *DSP, LMNA, SCN5A, PLN, TMEM43, FLNC, RBM20, DES*).



### Diagnóstico genético

O teste genético, dirigido ou alargado, pode ser útil em indivíduos que cumpram os critérios de diagnóstico de MAVD (classe IIa<sup>2,3</sup> / nível A<sup>23</sup>), podendo ser considerado nos casos «possíveis» (classe IIb)<sup>2</sup>. Na MAVD a «positividade» do teste genético aproxima-se habitualmente dos 50%<sup>35</sup> (Tabela 2).

### Miocardioptia restritiva

#### Diagnóstico clínico

A miocardioptia restritiva (MCR) é rara e pode ser idiopática, familiar ou secundária a doenças sistémicas. Caracteriza-se por uma fisiologia restritiva, detetada habitualmente por ecocardiografia, na presença de volumes ventriculares normais (ou diminuídos) e espessura não significativamente aumentada das paredes ventriculares (embora a espessura possa estar aumentada nas doenças infiltrativas)<sup>22</sup>.

#### Diagnóstico genético

O teste genético pode ser considerado em doentes com MCR, depois da ponderação dos achados da anamnese, antecedentes familiares e fenótipo clínico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico (classe IIb<sup>2</sup> / nível B<sup>23</sup>) (Tabela 2).

Antes do estudo genético devem ser considerados alguns diagnósticos diferenciais e testes diagnósticos específicos (Supl.11).

### Não-compactação do ventrículo esquerdo

#### Diagnóstico clínico

A não-compactação do ventrículo esquerdo (NCVE) caracteriza-se pela presença de trabéculas proeminentes, com recessos intertrabeculares profundos em comunicação com o sangue da cavidade ventricular, sem comunicação com a árvore coronária, sendo possível distinguir uma camada de miocárdio compactado e outra de miocárdio não compactado<sup>22</sup>. Em alguns indivíduos, a NCVE associa-se a dilatação ventricular e disfunção sistólica<sup>22</sup>.

Nem sempre é consensual considerar a NCVE uma miocardioptia primária e independente ou apenas um traço fenotípico, compartilhado por outras miocardioptias, outras condições patológicas (doenças neuromusculares, miopias, doenças mitocondriais) ou fisiológicas (como a gravidez ou prática desportiva)<sup>23,36,37</sup>.

Para o seu diagnóstico, existem vários critérios baseados nos achados imagiológicos (Supl.12; Tabela S6)<sup>38-44</sup>.

A probabilidade de miocardioptia aumenta quando são cumpridos os critérios diagnóstico quantitativos em eixo curto (de Jenni<sup>38</sup> ou de Jacquier<sup>43</sup>) na presença adicional de um dos seguintes fatores: outro familiar afetado (ou história familiar de miocardioptia); alterações da contractilidade/compromisso da função ventricular; sintomas/complicações; doença neuromuscular; variante genética potencialmente causal descrita em várias famílias com NCVE<sup>45,46</sup>.

#### Diagnóstico genético

O teste genético pode ser útil em doentes com NCVE, depois da ponderação dos achados da anamnese, antecedentes familiares e fenótipo clínico (particularmente doença

neuromuscular), eletrocardiográfico e ecocardiográfico (classe IIa)<sup>2</sup>. Não está recomendado em indivíduos com NCVE isolada, sem outras alterações na estrutura ou função ventricular, assintomáticos e sem história familiar (Tabela 2).

### Rastreio familiar nas miocardioptias

A avaliação clínica e molecular dos familiares de doentes com miocardioptias encontra-se detalhada nos suplementos (Supl.13; Tabela S7).

### Aortopias hereditárias

As doenças hereditárias da aorta são um grupo heterogéneo de patologias caracterizadas pela ocorrência de aneurismas e/ou dissecções num ou mais segmentos da aorta, habitualmente localizados entre o anel aórtico e o nível do diafragma. Dependendo da presença ou ausência de manifestações noutros órgãos, as aortopias hereditárias podem ser síndromicas ou não. Os genes identificados codificam maioritariamente proteínas da matriz extracelular, componentes da via TGF- $\beta$  ou do aparelho contráctil do músculo liso vascular<sup>47,48</sup>.

Em doentes com aneurismas/dissecções da aorta torácica está recomendado investigar os familiares de 1.º grau de forma a identificar possíveis formas familiares da doença (classe I). Os casos familiares devem ser referenciados a um geneticista para aconselhamento familiar e estudo genético (classe I). Nos casos familiares não síndromicos, deve ser rastreada a presença de aneurismas também noutros territórios arteriais, incluindo as artérias cerebrais (classe IIa)<sup>49</sup>.

As principais síndromes associadas a aneurismas/dissecções da aorta e as indicações para a avaliação imagiológica da aorta encontram-se nos suplementos (Supl.14; Tabelas S8.1, S8.2 e S8.3).

### Hipercolesterolemia familiar

Embora o conhecimento da hipercolesterolemia familiar (FH) tenha aumentado nas últimas décadas, esta patologia genética comum, potencialmente fatal, mas tratável, permanece subdiagnosticada e subtratada<sup>50</sup>. É crítico fazer o diagnóstico precoce da FH e instituir medidas terapêuticas adequadas e individualizadas para prevenir a doença aterosclerótica prematura, bem como identificar os parentes afetados e reduzir assim a carga das doenças cardiovasculares nestas famílias.

#### Diagnóstico clínico

Existem dois sistemas de critérios clínicos para o diagnóstico da FH: os Critérios de *Simon Broome Heart Research Trust*<sup>51</sup> e os Critérios da Clínica de Lípidos da Holanda<sup>52</sup>. Em Portugal, são habitualmente usados os critérios adaptados de *Simon Broome Heart Research Trust*:

### Hipercolesterolemia familiar possível

(a) Crianças e jovens menores de 16 anos: Colesterol total > 260 mg/dL ou colesterol LDL >155 mg/dL\*;

Adultos: Colesterol total > 290 mg/dL ou colesterol LDL > 190 mg/dL\* e

- (b) História familiar de enfarte do miocárdio antes dos 50 anos em avós e tios ou antes dos 60 anos nos pais, irmãos e filhose/ou
- (c) História familiar de níveis elevados de colesterol total (> 290 mg/dL nos adultos e > 260 mg/dL nas crianças e jovens menores de 16 anos) nos pais, irmãos ou filhos; ou colesterol total > 290 mg/dL nos avós e/ou tios.

\* Valores verificados em duas ocasiões distintas, preferencialmente após 3-6 meses de implementação de alterações no estilo de vida apropriadas.

## Hipercolesterolemia familiar confirmada

Indivíduos que cumpram os critérios acima mencionados e, os próprios ou familiares de 1.º ou 2.º grau (pais, filhos, avós, irmãos, tios), apresentem xantomas tendinosos

ou

Presença de uma variante patogénica/provavelmente patogénica num dos três genes associados a HF: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*.

## Diagnóstico genético

O teste genético da FH deve ser realizado em indivíduos com FH confirmada ou provável, bem como nos familiares em risco, conforme recomendado pelo painel de peritos<sup>53</sup>. O teste deve incluir os genes *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* e sempre que possível os genes associados a fenocópias da FH: *LDLRAP1*, *APOE*, *LIPA*, *ABCG5* e *ABCG8*<sup>53</sup>. O teste genético fornece informações prognósticas, permitindo efetuar uma estratificação de risco mais refinada.

O rastreio dos familiares em risco (cascata genética) é altamente eficaz na identificação dos indivíduos afetados, que requerem tratamento adequado.

Os indivíduos com FH confirmada devem ser encaminhados para um especialista em FH, particularmente aqueles com FH homocigótica. Todas os indivíduos com FH devem ser avaliados pelo menos anualmente, já que o seu seguimento regular e estruturado pode reduzir a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares, através de mudanças de hábitos de vida e medidas terapêuticas precoces e adequadas<sup>54</sup>.

## Cardiopatias congénitas

As cardiopatias congénitas (CC) correspondem a malformações cardiovasculares presentes desde o nascimento e ocorrem em 1-1,2% dos nados vivos<sup>55</sup>. Como nem todos os casos são diagnosticados precocemente, a prevalência é difícil de determinar, estando estimada em 13,1/1000 crianças e 6,1/1000 adultos (~90% são casos esporádicos)<sup>56</sup>. A maioria das crianças com CC sobrevive até a idade adulta, embora uma proporção significativa necessite de uma ou mais cirurgias ou desenvolva várias complicações, como arritmias ou insuficiência cardíaca.

Os principais fatores etiológicos das CC e a abordagem ao seu diagnóstico genéticos encontram-se pormenorizados nos suplementos (Supl. 15).

Na última década tem sido crescente o número de variantes genéticas associadas a CC, seja formas esporádicas ou hereditárias, síndromicas ou não. O diagnóstico genético definitivo pode permitir, por exemplo, a identificação de um fenótipo não cardíaco que implique um seguimento e terapêutica particulares e otimizar o aconselhamento genético. No suplemento 15 encontram-se alguns exemplos de CC síndromicas frequentes (Tabela S9.1) e dados sobre o risco de recorrência de algumas CC (Tabelas S9.2 e S9.3).

## Hipertensão arterial pulmonar

### Diagnóstico clínico

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) define-se por pressão arterial média  $\geq 20$  mmHg, associada a pressão de enclavamento da artéria pulmonar  $\leq 15$  mmHg e resistências vasculares pulmonares  $> 3$  UW, em repouso, avaliadas por cateterismo cardíaco direito<sup>57</sup>.

Cerca de 70-80% dos doentes com HAP hereditária autossômica dominante<sup>58</sup> e 10-20% daqueles com HAP esporádica/idiopática<sup>59</sup> apresentam variantes no gene *BMPR2* (membro da família *TGF- $\beta$* ). No caso de variantes neste gene, a penetrância da doença é maior no sexo feminino<sup>60</sup>.

Outros genes têm sido associados a HAP, particularmente: *TBX4*, *ATP13A3*, *GDF2*, *SOX17*, *AQP1*, *ACVRL1*, *SMAD9*, *ENG*, *KCNK3* e *CAV1*<sup>58</sup>. Variantes no gene *EIF2AK4* estão associadas à doença pulmonar veno-oclusiva/hemangiomas capilar pulmonar<sup>61</sup>.

### Diagnóstico genético

O aconselhamento e o diagnóstico genético devem ser oferecidos aos doentes com HAP hereditária ou esporádica/idiopática. Os testes genéticos permitem identificar portadores assintomáticos, mas, dada a penetrância incompleta, não é possível, até à data, predizer quem irá desenvolver a doença. Nestes indivíduos deve ser considerada a vigilância ecocardiográfica<sup>59,62</sup>. A identificação de variantes no gene *EIF2AK4* pode evitar a necessidade de realização de biópsia pulmonar<sup>58</sup>.

O rastreio pré-natal na HAP hereditária pode permitir a seleção de embriões por reprodução medicamente assistida<sup>63</sup>.

## Morte súbita cardíaca e testes genéticos *post mortem* («autópsia molecular»)

### Definições

A MS é definida como a morte não traumática, inesperada, ocorrendo dentro de uma hora desde o início de sintomas num indivíduo aparentemente saudável. Nos casos não testemunhados, é a morte que ocorre em 24 horas num indivíduo previamente saudável<sup>9</sup>.

O conceito de morte súbita arritmica ou SADS (*Sudden Arrhythmic Death Syndrome*) é utilizado quando a causa de morte permanece desconhecida ou incerta após a realização da autópsia, o que ocorre em cerca de 25% a 50% dos casos de MS em jovens<sup>64,65</sup>.

A morte súbita em crianças com idades inferiores a um ano denomina-se por síndrome morte súbita infantil. Neste período etário, considera-se existir uma inter-relação complexa entre diversos fatores que promovem a ocorrência da MS: o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso autônomo, fatores exógenos (ex. posição no leito), e a vulnerabilidade individual, incluindo fatores genéticos<sup>66</sup>.

A MS é responsável por 15-25% da mortalidade na população geral e a sua incidência aumenta significativamente com a idade<sup>67-70</sup>. Acima dos 40 anos, a doença coronária explica a maioria dos casos<sup>71</sup>, enquanto nos mais jovens as doenças cardíacas hereditárias, como as miocardiopatias e as canalopatias, são mais frequentes<sup>69</sup>.

As doenças elétricas primárias (como SQTL, SBr e TVPC) são difíceis de identificar *post mortem* e é para o seu diagnóstico que é particularmente útil a «autópsia molecular». Na SADS, o teste genético permite a identificação da causa de morte numa percentagem adicional entre 20-30% dos casos. É importante referir que em doentes previamente diagnosticados com epilepsia, é possível identificar variantes associadas a canalopatias (nomeadamente SQTL e TVPC) em cerca de 20% dos casos<sup>72</sup>.

## Autópsia e testes genéticos *post mortem*

Nos casos de MS, a importância do diagnóstico de doenças cardíacas hereditárias reside na possibilidade de identificar familiares vivos em risco (portadores assintomáticos), de forma a intervir precocemente e modificar o curso de vida dos mesmos<sup>70</sup>.

É indicação classe I a realização de autópsia para investigar a causa de MS<sup>9</sup>. As recomendações para a realização de autópsias nestes casos foram recentemente atualizadas pela Sociedade Europeia de Patologia Cardiovascular<sup>73</sup>. Idealmente, deve ser recolhida informação relativa à história médica pessoal e familiar e às circunstâncias da morte. O exame cardíaco deve ser realizado por um patologista experiente e deve ser obtido material biológico para eventual estudo genético. O manuseio deste material requer o consentimento familiar<sup>74</sup>.

O resultado da autópsia deve ser comunicado à família, devendo existir redes de referência que possibilitem a avaliação clínica adequada das famílias. Os testes genéticos *post mortem* só devem ser realizados após o aconselhamento genético dos familiares<sup>75</sup> e estão indicados quando se suspeita de doença cardíaca hereditária, seja pelos achados na autópsia, seja nos casos de SADS (classe IIa)<sup>9</sup>.

No contexto de SADS, o estudo genético deve incluir genes associados a canalopatias e a miocardiopatias. Apesar das miocardiopatias condicionarem alterações estruturais no miocárdio, estas podem ser muito subtis e não detetadas na autópsia<sup>76</sup>.

Como nos casos de MS não existe um fenótipo definido *a priori*, a identificação de uma variante genética não é muitas vezes suficiente para o estabelecimento da sua

patogenicidade, daí a importância da integração com os resultados da avaliação familiar<sup>72</sup>.

## Avaliação dos familiares

Independentemente da realização da autópsia molecular e de acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia, está recomendado o rastreio de doença cardíaca nos familiares de 1.º grau de indivíduos com MS (classe I)<sup>9</sup>. Essa avaliação deve incluir primeiramente avaliação clínica, ECG, prova de esforço e ecocardiograma e, num segundo nível (dependendo da suspeita clínica), RMC, Holter e prova farmacológica com ajmalina/flecainida<sup>9</sup>.

Na ausência de um diagnóstico definitivo, depois de uma avaliação sistemática (incluindo ou não o estudo genético), os familiares de 1.º grau devem ser acompanhados de forma periódica e até à idade adulta, altura em que a maioria das doenças já se expressou fenotipicamente<sup>9</sup>. No entanto, nos casos de autópsias negativas e estudo molecular negativo a taxa de eventos entre os familiares parece ser baixa<sup>77</sup>.

## Conflitos de interesse

Nada a declarar.

## Apêndice A. Material adicional

Pode-se consultar o material adicional para este artigo<sup>78-89</sup> na sua versão eletrónica disponível em [doi:10.1016/j.j.repc.2020.03.016](https://doi.org/10.1016/j.j.repc.2020.03.016).

## Referências

1. 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.
2. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077–109.
3. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15:e73–189.
4. 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.
5. Sieira J, Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38:3029–34.
6. Cerrone M, Priori SG. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J*. 2011;32:2109–18.

7. Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm*. 2010;7:549–58.
8. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017;19:665–94.
9. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death]. *Kardiol Pol*. 2015;73:795–900.
10. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF/AHA, PACES, and AEPIC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932–63.
11. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, et al. The Early Repolarization Pattern: A Consensus Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:470–7.
12. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation*. 2011;124:2181–4.
13. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38:417–55.
14. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1866–74.
15. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:169–80.
16. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al. Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:51–9.
17. Alders M, Bikker H, Christiaans I. Long QT Syndrome. 2003 Feb 20 [Updated 2018 Feb 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1129>.
18. Tranebjaerg L, Samson RA, Green GE. Jervell and Lange-Nielson Syndrome. 2002 Jul 29 [Updated 2017 Aug 17]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1405/>.
19. Napolitano C, Splawski I, Timothy KW, et al. Timothy Syndrome. 2006 Feb 15 [Updated 2015 Jul 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1403/>.
20. Veerapandiyani A, Statland JM, Tawil R. Andersen-Tawil Syndrome. 2004 Nov 22 [Updated 2018 Jun 7]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1264/>.
21. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106:69–74.
22. 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.
23. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24:281–302.
24. 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.
25. Authors/Task Force members, Elliott 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.
26. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e212–60.
27. Maron BJ, Maron MS, Maron BA, et al. Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1978–86.
28. Ko C, Arscott P, Concannon M, et al. Genetic testing impacts the utility of prospective familial screening in hypertrophic cardiomyopathy through identification of a nonfamilial subgroup. *Genet Med*. 2018;20:69–75.
29. Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2871–86.
30. 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.
31. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e579–646.
32. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31:806–14.
33. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376:61–72.
34. Basso C, Pilichou K, Bauce B, et al. Diagnostic Criteria Genetics, and Molecular Basis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin*. 2018;14:201–13.
35. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015;36:847–55.
36. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1840–50.
37. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011;32:1446–56.
38. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86:666–71.
39. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82:507–13.
40. Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol*. 2002;90:899–902.

41. Stollberger C, Gerecke B, Finsterer J, et al. Refinement of echocardiographic criteria for left ventricular noncompaction. *Int J Cardiol.* 2013;165:463–7.
42. 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.
43. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2010;31:1098–104.
44. Gebhard C, Stahl BE, Greutmann M, et al. Reduced left ventricular compacta thickness: a novel echocardiographic criterion for non-compaction cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1050–7.
45. Captur G, Muthurangu V, Cook C, et al. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:36.
46. Garcia-Pavia P, de la Pompa JL. Left ventricular noncompaction: a genetic cardiomyopathy looking for diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1981–3.
47. Verstraeten A, Luyckx I, Loeys B. Aetiology and management of hereditary aortopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:197–208.
48. Mulder BJM, van de Laar IMBH, de Backer J. Heritable Thoracic Aortic Disorders. Em: Baars HF, Doevendans PAFM, Houweling AC, Tintelen JP, editors. *Clinical Cardiogenetics*. 2<sup>ed</sup>. Suíça: Springer 2016. P263-94.
49. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2873–926.
50. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34:3478–90.
51. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 1991;303(6807):893–6.
52. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, et al. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* 2004;4:59–65.
53. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:662–80.
54. NICE NCC for PC. Identification and Management of Familial Hypercholesterolaemia NICE Clinical Guideline 71. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. P45. 2008.
55. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2241–7.
56. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 2014;130:749–56.
57. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1.).
58. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1.).
59. Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62 25 Suppl:D13–21.
60. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:892–6.
61. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2014;46:65–9.
62. Galie N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62 25 Suppl:D1–3.
63. Frydman N, Steffann J, Girerd B, et al. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur Respir J.* 2012;39:1534–5.
64. Vos A, van der Wal AC, Teeuw AH, et al. Cardiovascular causes of sudden unexpected death in children and adolescents (0-17 years): A nationwide autopsy study in the Netherlands. *Neth Heart J.* 2018;26:500–5.
65. Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J.* 2015;36:1290–6.
66. Tester DJ, Wong LCH, Chanana P, et al. Cardiac Genetic Predisposition in Sudden Infant Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1217–27.
67. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1500–5.
68. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res.* 2015;116:1887–906.
69. Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28:6–14.
70. Ribeiro S, Coelho L, Puentes K, et al. Post mortem genetic test, the clinical diagnosis is not fade with the death of the patient. *Rev Port Cardiol.* 2019;38:503–9.
71. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98:2334–51.
72. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2134–45.
73. Basso C, Aguilera B, Banner J, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch.* 2017;471:691–705.
74. Michaud K, Fellmann F, Abriel H, et al., Molecular autopsy in sudden cardiac death and its implication for families: discussion of the practical, legal and ethical aspects of the multidisciplinary collaboration. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(49–50):712–8.
75. Semsarian C, Ingles J. Molecular autopsy in victims of inherited arrhythmias. *J Arrhythm.* 2016;32:359–65.
76. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Cesar S, et al. Sudden infant death syndrome caused by cardiac arrhythmias: only a matter of genes encoding ion channels? *Int J Legal Med.* 2016;130:415–20.
77. van der Werf C, Stiekema L, Tan HL, et al. Low rate of cardiac events in first-degree relatives of diagnosis-negative young sudden unexplained death syndrome victims during follow-up. *Heart Rhythm.* 2014;11:1728–32.
78. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al., Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34:1448–58.
79. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al., Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010;31:2715–26.
80. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476–85.

81. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915–57.
82. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al., ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e143–263.
83. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018.
84. Goodship J, Wren C. Congenital cardiovascular malformations. Kumar D, Elliott P, editors. *Principles and Practice of Clinical Cardiovascular Genetics*. 7<sup>th</sup> ed. Nova Iorque: Oxford 2010. P130-50.
85. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, et al. Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e653–711.
86. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;381:333–42.
87. Hinton RB Jr, Martin LJ, Tabangin ME, et al. Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1590–5.
88. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol*. 2015;42:373–93, ix.
89. Nora JJ, Berg K, Nora AH. *Congenital Heart Disease: Genetics*. Em: *Cardiovascular Diseases: Genetics Epidemiology and Prevention*. 6<sup>th</sup> ed Nova Iorque: Oxford University Press; 1991. p. 53–80.