

Testagem Genética na Cardiomiopatia Hipertrófica: Ampliando a Representatividade Global e Refinando a Interpretação

Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy: Expanding Global Representation While Refining Interpretation

Fernando Rabioglio Giugni¹

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Caracterização Genética e Clínica de uma Coorte de Pacientes com Cardiomiopatia Hipertrófica no Sul do Brasil*

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) representa um exemplo paradigmático de como a genética transformou a medicina cardiovascular contemporânea.¹ Os avanços nas tecnologias de sequenciamento nas últimas duas décadas expandiram substancialmente o diagnóstico molecular, a triagem familiar e as estratégias de estratificação de risco.² No entanto, grande parte das evidências atuais provém de estudos com populações norte-americanas e europeias, com uma representação comparativamente limitada de populações latino-americanas. Nesse contexto, estudos que descrevem as características genéticas e clínicas de pacientes brasileiros são particularmente importantes, tanto para ampliar a compreensão global da CMH quanto para apoiar o desenvolvimento da cardiologia de precisão em diversos sistemas de saúde.

Nesta edição, Beuren et al.³ relatam achados genéticos e fenotípicos de pacientes com CMH e seus familiares recrutados em um centro terciário no sul do Brasil. Em consonância com a literatura anterior, variantes em genes sarcoméricos — particularmente MYH7 e MYBPC3 — foram responsáveis por quase metade dos casos. Essas observações reforçam uma mensagem central demonstrada repetidamente em diversas populações: apesar da substancial heterogeneidade genética, a doença sarcomérica permanece o substrato biológico dominante da CMH.⁴⁻⁶ É importante ressaltar que estudos conduzidos fora das populações tradicionalmente estudadas são essenciais para garantir a implementação equitativa da genômica cardiovascular e para compreender a potencial variação regional na arquitetura genética.

Além de sua relevância regional, o estudo destaca diversas questões mais amplas que o campo das cardiomiopatias hereditárias enfrenta atualmente.

Em primeiro lugar, a interpretação do rendimento diagnóstico em testes genéticos permanece complexa. As

taxas relatadas de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas variam amplamente entre as coortes, influenciadas por padrões de encaminhamento, recrutamento baseado em famílias e critérios de inclusão.^{7,8} O estudo relatou um rendimento de 68%, que excede as taxas tipicamente observadas em coortes populacionais não selecionadas. Estudos que incorporam parentes ou populações com genótipos enriquecidos, como este, podem demonstrar rendimentos aparentes mais altos do que coortes populacionais. Em vez de representar discrepâncias entre estudos, essa variação ressalta como o desenho da coorte influencia fortemente as distribuições genéticas observadas. À medida que os testes genéticos se tornam mais amplamente implementados, estruturas de relato padronizadas — particularmente a distinção entre probandos e membros da família — serão cada vez mais importantes para comparações significativas entre estudos.

Em segundo lugar, as correlações genótipo-fenótipo continuam a representar uma das áreas mais desafiadoras na pesquisa da CMH. Embora investigações anteriores tenham sugerido trajetórias clínicas diferenciais associadas a genes sarcoméricos específicos, os resultados permanecem heterogêneos e frequentemente dependentes do contexto.^{4,9} Tamanhos de amostra pequenos, agrupamento familiar e penetrância incompleta complicam a interpretação, frequentemente limitando as análises a observações exploratórias em vez de conclusões definitivas. O presente estudo relatou uma tendência para maior carga obstrutiva entre pacientes com CMH relacionada ao gene MYH7, enquanto pacientes com variantes do gene MYBPC3 apresentaram uma tendência a arritmias mais frequentes. Isso reflete uma realidade mais ampla: as tendências nas características clínicas entre subgrupos genéticos são intrigantes, mas enfatizam a necessidade de conjuntos de dados colaborativos maiores, capazes de desvendar os efeitos específicos de genes, variantes e ambientes.

Em terceiro lugar, o trabalho ilustra uma tensão persistente entre a expansão dos painéis genéticos e a manutenção da clareza interpretativa. O uso crescente de grandes painéis de sequenciamento inevitavelmente identifica variantes de significado incerto (VUS), o que representa desafios para a translação clínica.^{10,11} O presente estudo identificou 22% de VUS entre as variantes, algumas em genes com associação limitada à CMH. Embora painéis abrangentes maximizem o potencial de descoberta, eles também destacam a importância de estruturas rigorosas

Palavras-chave

Variantes Genéticas; Cardiomiopatia Hipertrófica; Rendimento Diagnóstico; Sarcômero.

Correspondência: Fernando Rabioglio Giugni •

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 Bloco 2, 10º andar. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil
Email: fernando.giugni@hc.fm.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20260157>

de classificação de variantes e da comunicação cuidadosa das incertezas aos pacientes e médicos. O progresso futuro provavelmente dependerá não apenas da escala de sequenciamento, mas também da validação funcional, de bancos de dados de variantes curados e de iniciativas internacionais de compartilhamento de dados.

É importante destacar que o estudo também chama a atenção para as disparidades no acesso a testes genéticos cardiovasculares.^{12,13} Em muitos contextos de baixa e média renda, o custo, as limitações de infraestrutura e a variabilidade na familiaridade dos médicos com a pesquisa genética continuam sendo barreiras à implementação. A população brasileira é caracterizada por um alto grau de miscigenação, o que a torna de grande interesse para estudos genéticos.¹⁴ Apesar do tamanho modesto da amostra, este estudo contribui para melhorar a

representatividade e representa uma importante adição à escassa literatura existente sobre a genética da CMH na população brasileira.⁶ À medida que as recomendações das diretrizes incorporam cada vez mais o genótipo nas estratégias de gestão, o acesso equitativo se torna uma necessidade urgente.¹⁵

Em resumo, este estudo de coorte brasileiro contribui com dados valiosos de uma população sub-representada e reforça a relevância global dos testes genéticos na CMH. Ao mesmo tempo, destaca os desafios metodológicos e interpretativos que definem a era atual da genômica cardiovascular. Esforços contínuos em direção a estudos colaborativos mais amplos, à padronização dos relatórios e à cuidadosa integração dos achados genéticos na tomada de decisões clínicas serão cruciais para concretizar plenamente a promessa da medicina de precisão na CMH.

Referências

1. Lopes LR, Ho CY, Elliott PM. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy: Established and Emerging Implications for Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2024;45(30):2727-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehae421.
2. Fernandes F, Simões MV, Correia EB, Marcondes-Braga FG, Coelho-Filho OR, Mesquita CT, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy - 2024. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(7):e202400415. doi: 10.36660/abc.20240415.
3. Beuren T, Scolari F, Sperb-Ludwig F, Ferrari F, Rossi A, Zawislak R, et al. Genetic and Clinical Characterization of a South-Brazilian Hypertrophic Cardiomyopathy Cohort. *Arq Bras Cardiol*. 2026; 123(2):e20250420. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20250420i>.
4. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
5. Wang J, Russ D, Yang Y, Pu L, Yu M, Zhang J, et al. Genetic Architecture of Hypertrophic Cardiomyopathy in Individuals of Chinese and United Kingdom Ancestry. *Precis Clin Med*. 2025;8(3):pbaf019. doi: 10.1093/pmedi/pbaf019.
6. Marsiglia JD, Credidio FL, Oliveira TG, Reis RF, Antunes MO, Araujo AQ, et al. Screening of MYH7, MYBPC3, and TNNT2 Genes in Brazilian Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2013;166(4):775-82. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.029.
7. Christian S, Cirino A, Hansen B, Harris S, Murad AM, Natoli JL, et al. Diagnostic Validity and Clinical Utility of Genetic Testing for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Heart*. 2022;9(1):e001815. doi: 10.1136/openhrt-2021-001815.
8. Hathaway J, Heliö K, Saarinen I, Tallila J, Seppälä EH, Tuupainen S, et al. Diagnostic Yield of Genetic Testing in a Heterogeneous Cohort of 1376 HCM Patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):126. doi: 10.1186/s12872-021-01927-5.
9. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J, et al. Clinical Outcomes Associated with Sarcomere Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Meta-Analysis on 7675 Individuals. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):30-41. doi: 10.1007/s00392-017-1155-5.
10. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of Clinical Genetic Testing of 2,912 Proband with Hypertrophic Cardiomyopathy: Expanded Panels Offer Limited Additional Sensitivity. *Genet Med*. 2015;17(11):880-8. doi: 10.1038/gim.2014.205.
11. Mazzarotto F, Olivetto I, Boschi B, Girolami F, Poggesi C, Barton PJR, et al. Contemporary Insights Into the Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy: Toward a New Era in Clinical Testing? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(8):e015473. doi: 10.1161/JAHA.119.015473.
12. Eberly LA, Day SM, Ashley EA, Jacoby DL, Jefferies JL, Colan SD, et al. Association of Race with Disease Expression and Clinical Outcomes among Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2020;5(1):83-91. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4638.
13. Rosamilia MB, Markunas AM, Kishnani PS, Landstrom AP. Underrepresentation of Diverse Ancestries Drives Uncertainty in Genetic Variants Found in Cardiomyopathy-Associated Genes. *JACC Adv*. 2024;3(2):100767. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100767.
14. Nunes K, Silva MAC, Rodrigues MR, Lemes RB, Pezo-Valderrama P, Kimura L, et al. Admixture's Impact on Brazilian Population Evolution and Health. *Science*. 2025;388(6748):eadl3564. doi: 10.1126/science.adl3564.
15. Landstrom AP, Ferguson JF, James CA, Key KV, Lanfear D, Natarajan P, et al. Genetic and Genomic Testing in Cardiovascular Disease: A Policy Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2025;152(24):e474-89. doi: 10.1161/CIR.0000000000001385.

