

## **Utilidade diagnóstica do Ultrasequenciamento na identificação de mutações e caracterização genética da Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar**

LARA REINEL DE CASTRO, MARIO H HIRATA, MARCELO FERRAZ  
SAMPAIO, THIAGO DOMINGUEZ CRESPO HIRATA, ROSARIO  
DOMINGUES CRESPO HIRATA, ADRIANA REGINA GAROFALO, GISELE  
MEDEIROS BASTOS, JESSICA BASSANI BORGES, CRISTINA MORENO  
FAJARDO, MARIA BRION, ANGEL MARIA CARRACEDO  
ALVAREZ e AMANDA GUERRA DE MORAES REGO SOUSA

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, BRASIL -  
Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, SP, BRASIL.

**Resumo:** A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença geneticamente determinada, caracterizada por hipertrofia ventricular primária, com prevalência estimada de 0.2% na população. Qualquer portador tem 50% de chance de transmitir esta doença para seus filhos, o que torna relevante o estudo genético dos portadores e de seus familiares. Já foram descritas diversas mutações genéticas causadoras, a maioria em genes que codificam proteínas do sarcômero. O objetivo desse estudo foi sequenciar as regiões exônicas de genes candidatos, utilizando o sequenciamento de nova geração (NGS), comparando as mutações encontradas entre parentes com história de CMH familiar. **Casuística e Métodos:** Foram incluídos dois grupos de familiares composto por pacientes considerados casos índices e seus parentes de 1º grau. Todos foram submetidos à coleta de sangue para obtenção do DNA, na busca de possíveis variantes causais pela análise direta de éxons, utilizando o sequenciamento de alto rendimento NGS na plataforma MiSeq/Illumina. Para isto foi utilizada a técnica de sequenciamento direcionado utilizando um painel de 82 genes, já relacionados a CMH, a morte súbita e outras cardiopatias. **Resultados e Discussão:** Na família 01 estudou-se dois pacientes portadores de CMH, pai e filha, ambos com expressão clínica e fenotípica grave da doença. Em ambos se identificou a mutação I236T no gene MYH7 e também a R1691H no gene MYH6. O fato de encontrarmos 02 mutações patogênicas pode explicar gravidade da expressão da doença. Na família 02 foram selecionadas quatro irmãs, sendo que uma delas não apresentava fenótipo apesar de referir sintomas sugestivos e história de síncope. Identificou-se a mutação V320M no gene MYH7 nas três irmãs com fenótipo positivo ea mesma estava ausente na irmã sem hipertrofia ventricular. Sendo assim, pode-se afirmar que a irmã que não tem a mutação identificada não é portadora de CMH. Encontrou-se mutações que podem estar relacionadas com a doença, em genes diferentes no mesmo indivíduo, o que sugere que mais de um gene pode estar relacionado à CMH ou ter efeito modificador na expressão da doença. **Conclusão:** Embora os desafios permaneçam, nossos resultados sugerem que o estudo do exoma de genes por NGS pode fornecer informação útil e clinicamente relevante para o aconselhamento familiar. A análise criteriosa de todos os dados indica que nem todos os pacientes irão apresentar uma única mutação e/ou um único gene envolvido na expressão fenotípica da doença.