

Estudo Português de Miocardiopatias Dilatadas Familiares. Estudo FATIMA [76]

ELISABETE MARTINS¹, JOSÉ SILVA-CARDOSO¹, MANUEL BICHO², MAFALDA BOURBON³, FÁTIMA CEIA⁴, M. JOSÉ REBOCHO⁵,
BRENDA MOURA¹, CÂNDIDA FONSECA⁴, MARIA JOSÉ CORREIA⁶, DULCE BRITO⁶, CARLOS PERDIGÃO⁷, HUGO MADEIRA⁶,
CASSIANO ABREU-LIMA¹

1 Serviço de Cardiologia-Hospital de São João, Faculdade de Medicina do Porto, Porto, Portugal; 2 Serviço de Genética, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal; 3 INSA, Instituto Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal; 4 Serviço de Medicina III, Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Ocidental de Lisboa Ocidental e Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal; 5 Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Cruz, Carnaxide, Portugal; 6 Serviço de Cardiologia-Hospital Santa Maria, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal; 7 Serviço de Cardiologia, Hospital de S. Bernardo-Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (9): 1029-1042

RESUMO

A miocardiopatia dilatada (MCD) é uma doença do músculo cardíaco caracterizada pela dilatação ventricular e compromisso da função sistólica, sendo possível identificar, numa percentagem superior a 30% dos casos, uma origem familiar ou genética. Dada a penetrância dependente da idade, manifesta-se muitas vezes em adultos por sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca, arritmias ou morte súbita. O padrão autossómico dominante predomina, sendo possível identificar, nestes casos, mutações em genes de proteínas do citoesqueleto celular, sarcómero ou membrana nuclear.

Até ao momento, a maioria dos trabalhos visando o diagnóstico molecular nos casos de MCD foi realizada em famílias seleccionadas, ou em grupos mais abrangentes de doentes, mas rastreando mutações num número restrito de genes.

Consequentemente a epidemiologia das mutações nos casos familiares de MCD continua por esclarecer. É neste contexto que se coloca a necessidade de efectuar estudos multicêntricos, envolvendo uma pesquisa mutacional diversificada em várias famílias e nos casos idiopáticos de MCD.

O presente artigo descreve a metodologia de um estudo multicêntrico que tem como objectivo a caracterização clínica e molecular de casos familiares de MCD na população portuguesa.

Palavras-Chave

Miocardiopatia Dilatada; Familiar; Genética

ABSTRACT

Portuguese Study of FAMilial dilated cardIoMyopathy: the FATIMA study

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a myocardial disease, characterized by ventricular dilatation and impaired systolic function, that in more than 30% of cases has a familial or genetic origin.

Given its age-dependent penetrance, DCM frequently manifests in adults by signs or symptoms of heart failure, arrhythmias or sudden death. The predominant mode of inheritance is autosomal dominant, and in these cases mutations are identified in genes coding for cytoskeletal, sarcomeric or nuclear envelope proteins.

To date, most studies aimed at molecular diagnosis of DCM have been in selected families, or in larger groups of patients, but screening for mutations in a limited number of genes.

Consequently, the epidemiology of mutations in familial DCM remains unknown. There is thus a need for multicenter studies, involving screening for a wide range of mutations in several families and in cases of idiopathic DCM.

The present article describes the methodology of a multicenter study, aimed at clinical and molecular characterization of familial DCM patients in the Portuguese population.

Key words

Dilated cardiomyopathy; Familiar; Genetics

INTRODUÇÃO

No modelo de classificação das miocardiopatias recentemente proposto pelo Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases da Sociedade Europeia de Cardiologia, as *miocardiopatias dilatadas* (MCD) constituem doenças do músculo cardíaco, caracterizadas pela dilatação e disfunção sistólica de um ou de ambos os ventrículos, na ausência de condições anormais de sobrecarga (hipertensão, doença valvular, cardiopatia congénita) ou de doença coronária suficientes para causar compromisso global da função ventricular⁽¹⁾. São designadas como familiares ou genéticas, se a miocardiopatia ou outra característica fenotípica atribuída à mesma mutação está presente noutro elemento da família do probando, ou se for identificada uma mutação de novo, num caso esporádico de MCD, isto é, sem história familiar da doença.

Em 1999, a Sociedade Europeia de Cardiologia tinha já inumerado os critérios clínicos (características fenotípicas) a ter em conta na identificação das MCD familiares (MCDF)⁽²⁾. Segundo estas orientações, perante um caso “idiopático” de MCD, são dois os critérios *major* para a considerar de causa genética: 1º MCD noutro familiar ou, 2º- a ocorrência de morte súbita inexplicada antes dos 35 anos de idade num parente em 1º grau.

Na ausência destes 2 critérios, é ainda possível classificar a MCD como familiar se, após a observação dos elementos da família, algum deles reunir critérios para ser considerado *afectado* (com expressão fenotípica) pela doença. A condição de *afectado* é definida pela presença de 3 critérios *minor*, ou de 1 critério *minor* conjuntamente com diâmetros do ventrículo esquerdo superiores a 117% do previsto para a idade e superfície corporal, segundo a equação de Henry⁽³⁾. São considerados critérios *minor* a presença de: a) taquiarritmias inexplicadas antes dos 50 anos, quer supraventriculares (fibrilhação auricular ou outras sustentadas), quer ventriculares (> 1000 extra-sístoles /24 horas ou ≥ 3 com frequência > 120 bpm); b) perturbações da condução inexplicadas (bloqueio aurículoventricular do 2º ou 3º grau, bloqueio completo de ramo esquerdo, doença do nó sinusal); c) dilatação isolada do ventrículo esquerdo (aqui definida por diâmetros superiores a 112% do valor previsto); d) disfunção sistólica

INTRODUCTION

In the classification of cardiomyopathies recently proposed by the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, dilated cardiomyopathy (DCM) is a myocardial disease characterized by dilatation and systolic dysfunction of one or both ventricles, in the absence of abnormal load conditions (such as in hypertension, valve disease, or congenital heart disease) or coronary artery disease of sufficient severity to cause global impairment of ventricular function⁽¹⁾. It is classified as familial or genetic when the cardiomyopathy or other phenotypic characteristic attributed to the same mutation is present in another member of the proband's family, or when a *de novo* mutation is identified in a case of sporadic DCM, in other words with no family history of the disease.

In 1999, the European Society of Cardiology (ESC) published clinical criteria (phenotypic characteristics) for identifying familial DCM⁽²⁾. According to these guidelines, there are two main criteria for considering cases of idiopathic DCM to be of genetic origin: 1) DCM in a family member, or 2) unexplained sudden death before the age of 35 in a first-degree relative.

In the absence of these two criteria, DCM can still be classified as familial if following assessment of family members, any individual has criteria to be considered affected, in other words with phenotypic expression of the disease. This is defined as the presence of three minor criteria, or one minor criterion together with left ventricular diameter of more than 117% of that predicted for age and body surface area according to the Henry equation⁽³⁾. The minor criteria are: a) unexplained tachyarrhythmia before the age of 50, either supraventricular (atrial fibrillation or other sustained arrhythmia), or ventricular (>1000 extrasystoles/24 hours or ≥ 3 with heart rate of >120 bpm); b) unexplained conduction disease (second or third degree atrioventricular block, left bundle branch block, or sinus node dysfunction); c) isolated left ventricular dilatation (defined as a diameter of more than 112% of the predicted value); d) systolic dysfunction (ejection fraction of less than 50% and/or fractional shortening of less than 28%); e) unexplained sudden death or stroke before the age of 50; and f) segmental wall motion abnormalities in the

(fracção ejeção inferior a 50% e/ou fracção de encurtamento inferior a 28%), e) morte súbita ou acidente vascular cerebral inexplicados (AVC) antes dos 50 anos de idade; f) alterações da contractilidade segmentar na ausência de perturbações da condução ou de doença coronária.

Devido ao facto de actualmente o diagnóstico das MCDF ser ainda estabelecido por critérios clínicos inespecíficos, existe apenas uma ideia imprecisa da sua frequência relativa entre os casos “idiopáticos” da doença. Ainda assim estima-se que mais do que 30% destes são de facto familiares. Esta percentagem deriva de estudos realizados maioritariamente na década de 90, nos quais familiares de doentes com miocardiopatia dilatada idiopática foram avaliados do ponto de vista clínico e ecocardiográfico. Michels et al, em 1992, encontrou uma prevalência de MCDF de 20% após observar 315 familiares de 59 casos - índice⁽⁴⁾. Keeling, em 1995, avaliou 236 sujeitos (incluindo casos - índice e seus familiares), tendo identificado uma percentagem de MCDF de 25%⁽⁵⁾. Grunig em 1998, após observar 970 parentes de 445 casos - índice, obteve uma frequência de 35%⁽⁶⁾. Em 1999, Mestroni descreveu subtipos (fenótipos) de MCDF e obteve uma percentagem de 65% de MCDF entre os 281 parentes de 60 probandos observados⁽⁷⁾. Das associações fenotípicas descritas pelos dois últimos autores é de realçar a possibilidade da ocorrência concomitante de MCD e miopatia esquelética, MCD e defeitos de condução ou de MCD e surdez neuro-sensorial.

A identificação destas associações fenotípicas pode ser útil para orientação do diagnóstico molecular. São frequentes as mutações no gene da lâmina nuclear quando existe perturbação da condução cardíaca, ou história de morte súbita⁽⁸⁾. As mutações do complexo glicoproteico associado à distrofina podem estar presentes quando existe miopatia esquelética concomitante⁽⁹⁾. Foi identificada uma mutação no gene do cofactor de transcrição Eye4, na presença de MCD e surdez neuro-sensorial⁽¹⁰⁾.

Apesar destas associações, a aplicação do diagnóstico molecular na prática clínica encontra-se dificultada pela grande heterogeneidade das mutações envolvidas nas MCDF. Foram descritas até ao momento mutações em mais de 20 genes, as quais são, na grande

absence of conduction disturbances or coronary artery disease.

Since at present a diagnosis of familial DCM is made on the basis of nonspecific clinical criteria, its relative frequency among “idiopathic” cases of the disease remains unknown. Even so, it is estimated that over 30% of such cases are in fact familial. This figure is based on studies mainly carried out in the 1990s, in which relatives of patients with idiopathic DCM were assessed clinically and echocardiographically. In 1992, Michels et al. found a prevalence of familial DCM of 20% on assessment of 315 relatives of 59 index patients⁽⁴⁾. Keeling et al., in 1995, assessed 236 individuals (index patients and relatives) and found familial DCM in 25%⁽⁵⁾. In 1998, Grunig et al. studied 970 relatives of 445 index patients and found a frequency of 35%⁽⁶⁾, while in 1999, Mestroni et al. studied subtypes (phenotypes) of familial DCM and reported 65% of such cases among 281 relatives of the 60 probands observed⁽⁷⁾. The phenotypic associations described by the latter two authors include DCM concomitant with skeletal myopathy, conduction defects and sensorineural deafness.

Identification of these phenotypic associations may assist in molecular diagnosis. Mutations in the nuclear lamin gene are common in cases of conduction system disease or a history of sudden death⁽⁸⁾, and mutations in the delta-sarcoglycan gene encoding a protein of the dystrophin-associated glycoprotein complex may be present in cases with concomitant skeletal myopathy⁽⁹⁾. A mutation in the EYA4 transcriptional coactivator has been identified in DCM with sensorineural hearing loss⁽¹⁰⁾.

Despite such associations, applying molecular diagnosis in clinical practice is hindered by the great variety of mutations involved in familial DCM. To date mutations have been described in over 20 genes, most of which are “private”, i.e. exclusive to a single family^(11,12). Mutations have been found in genes coding for sarcomeric⁽¹³⁾, cytoskeletal⁽¹⁴⁾, and nuclear envelope⁽¹⁵⁾ proteins, and even ion channel proteins^(16,17) in cases of familial DCM.

Given this situation, there is clearly still insufficient data on the prevalence, molecular basis and prognosis of this form of primary cardiomyopathy, as well as on the impact of environmental factors and medical therapy on the

maioria, distintas (“exclusivas”) entre as várias famílias^(11, 12). Perante um caso de MCDF é possível encontrar mutações em proteínas do sarcómero⁽¹³⁾, do citosqueleto celular⁽¹⁴⁾, da membrana nuclear⁽¹⁵⁾, ou mesmo dos canais iónicos^(16,17).

Face ao exposto, torna-se evidente que existem ainda dados insuficientes sobre a prevalência, a base molecular e o prognóstico da doença, bem como sobre o impacto de factores ambientais e da terapêutica médica na história natural desta forma de miocardiopatia primária. A realização de trabalhos de investigação nesta área, nomeadamente a caracterização clínica e molecular dos casos familiares de MCDF na população portuguesa, reveste-se pois de actualidade e de interesse científico.

OBJECTIVOS

São objectivos deste estudo multicêntrico sobre miocardiopatias dilatadas familiares:

1. Estimar a frequência de casos familiares de MCD entre os doentes com MCD idiopática;
2. Caracterizar as formas de apresentação clínica;
3. Determinar a incidência de novos casos de MCD entre os familiares do caso-index;
4. Obter dados sobre o prognóstico dos doentes com MCDF;
5. Determinar a frequência relativa dos genes/mutações implicadas nas MCDF na população portuguesa;
6. Estimular a cooperação entre os centros nacionais com particular interesse em miocardiopatias, promovendo a realização de novos estudos de carácter multicêntrico.

FASES DO ESTUDO

Estão contempladas 3 etapas no protocolo do estudo.

1ª Etapa - Recrutamento e caracterização clínica dos casos - índice (probandos) e colheita de sangue periférico para a extracção de ADN.

2ª Etapa - Observação/caracterização dos familiares de 1º grau com idade superior a 18 anos, que dêem o seu consentimento para a participação no estudo.

3ª Etapa - Seguimento a longo prazo, com a

natural history of the disease. It is for this reason that further studies, particularly those aimed at the clinical and molecular characterization of familial DCM in the Portuguese population, are of considerable interest.

OBJECTIVES

The objectives of this multicenter study on familial dilated cardiomyopathy are:

1. To estimate the prevalence of familial DCM among patients with idiopathic DCM;
2. To characterize the forms of clinical presentation;
3. To determine the incidence of new cases of DCM among relatives of index cases;
4. To obtain data on the prognosis of patients with familial DCM;
5. To determine the relative frequency of the genes and mutations involved in familial DCM in the Portuguese population;
6. To promote cooperation between national centers with a particular interest in cardiomyopathies so as to encourage further multicenter studies.

STUDY PHASES

The study protocol has three phases:

Phase 1 - Recruitment and clinical characterization of index cases (probandos), with peripheral blood collection for DNA analysis;

Phase 2 - Observation and characterization of first-degree relatives aged over 18 who have given their consent to participation in the study;

Phase 3 - Long-term follow-up, focusing on the clinical evolution of the probandos and the family members initially assessed; results of genetic studies.

METHODS

Ethics

The study will be submitted to the Project Coordination Center and the Ethics Committee of the Portuguese Society of Cardiology, with emphasis on protecting the anonymity of clinical data. It will then be sent for approval to the Scientific Research Ethics Committee (CEIC).

determinação da evolução clínica do probando e dos familiares inicialmente avaliados; obtenção dos resultados do estudo genético.

METODOLOGIA

Ética

O estudo será submetido ao Centro Coordenador de Projectos e à Comissão de Ética da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, com a tónica na protecção do anonimato dos dados clínicos. Posteriormente será enviado para aprovação pela Comissão de Ética para a Investigação Científica (CEIC).

Será obtido o consentimento informado de cada familiar observado, incluindo a autorização relativa à colheita de sangue periférico para a extracção de ADN.

Seleção dos Centros Participantes

Serão convidados a participar todos os centros que reúnam capacidades técnicas para o seguimento de MCDF. Tal implica a presença de recursos humanos experientes e motivados para a avaliação de doentes com miocardiopatias e a disponibilidade dos recursos tecnológicos necessários à condução do estudo. A análise molecular será efectuada num laboratório central.

Crítérios de Inclusão e de Exclusão

A) Serão **incluídos** neste estudo, como CASOS - ÍNDEX (probandos), os indivíduos com mais de 18 anos de idade que tenham:

1. O diagnóstico inicial de **MCD idiopática e idade inferior ou igual a 50 anos**
2. Critérios diagnósticos de **MCDF**, independentemente da idade actual.

O diagnóstico de **MCD** será estabelecido pela presença de disfunção sistólica e dilatação do ventrículo esquerdo, caracterizadas, respectivamente, pela presença de uma fracção de ejeção inferior a 45% e/ou fracção de encurtamento inferior a 25% e um diâmetro telediastólico igual ou superior ao percentil 98. Os valores destes percentis, que variam de acordo com o sexo e a altura do indivíduo, podem ser obtidos consultando as tabelas constituídas a partir do estudo Framingham⁽¹⁸⁾.

A **MCD será considerada IDIOPÁTICA** se não existir evidência de causa secundária ou adquirida da doença (*Tabela I*). A realização ou

Informed consent will be obtained from each family member assessed, including authorization for peripheral blood collection for DNA analysis.

Selection of centers

The centers invited to participate will be all those with the necessary resources for follow-up assessment of familial DCM, including the availability of personnel with interest and experience in assessing patients with cardiomyopathies and the technical resources required to conduct the study. Molecular analyses will be carried out by a central laboratory.

Inclusion and exclusion criteria

a) The index cases to be included in the study will be individuals aged over 18 with:

1. an initial diagnosis of idiopathic DCM and who are aged 50 or under;
2. diagnostic criteria for familial DCM, irrespective of current age.

The diagnosis of DCM will be established on the basis of systolic dysfunction and left ventricular dilatation, characterized respectively by ejection fraction of less than 45% and/or fractional shortening of less than 25%, and end-diastolic diameter at or above the 98th percentile. The values of these percentiles, which vary according to gender and height, can be obtained by consulting the tables constructed on the basis of the Framingham Heart Study⁽¹⁸⁾.

DCM will be considered idiopathic in the absence of evidence of a secondary or acquired cause of the disease (*Table I*). Coronary angiography or ischemia testing will be performed at the discretion of the investigators depending on the patients' age, gender and risk factors.

b) Exclusion criteria are listed in *Table I*.

Initial assessment of index cases

Initial baseline assessment of each proband must include the information shown in *Table II*.

Family history

The probands will be asked to complete a questionnaire on their family history, which should be recorded in the form of a genealogical tree whenever possible.

The questionnaire should be detailed, and include signs and symptoms that may indicate the presence of heart failure, syncope, sudden death,

não de coronariografia/teste de isquemia fica ao critério dos investigadores de acordo com a idade, sexo e factores de risco do doente.

B) Os **critérios de exclusão** estão discriminados no *Quadro I*.

Quadro I. Critérios de exclusão. Não serão incluídos no estudo doentes com miocardiopatias secundárias e/ou específicas, de acordo com as definições da presente tabela

- **Doença coronária:** história de enfarte do miocárdio ou estenose igual ou superior a 50% num vaso epicárdico maior
- **Hipertensão arterial:** valor confirmado, em diferentes avaliações, de pressão arterial sistólica superior a 160 mmHg e/ou diastólica superior a 100 mmHg, uso de terapêutica hipotensora ou lesão de órgão-alvo
- **História de consumo excessivo de álcool:** superior a 80g/dia nos homens e superior a 40g/dia nas mulheres
- **Doença valvular intrínseca** (não inclui a insuficiência mitral secundária a dilatação do anel auriculoventricular)
- **Miocardite:** secundária a agentes infecciosos ou drogas (ex. cocaína)
- **Miocardiopatia de stress (“Tako-Tsubo”)** - disfunção sistólica transitória e regional do ventrículo esquerdo, envolvendo os segmentos médio-apicais, na ausência de estenoses significativas das artérias epicárdicas
- **Doença metabólica ou endócrina** (inclui a diabetes *mellitus*)
- **Doença infiltrativas** (ex. amiloidose) ou de armazenamento (ex. hemocromatose, doença de Fabry).
- **Doença neuromuscular ou neurológica** (Ataxia de Friedreich, distrofias musculares, neurofibromatose, esclerose tuberosa)
- **Doença auto-imune ou do tecido conjuntivo** (Lúpus Eritematoso Sistémico, dermatomiosite, artrite reumatóide, esclerodermia, poliarterite nodosa)
- **Doença cardíaca congénita**
- **Cor pulmonale**
- **Doença do pericárdio**
- **História de irradiação do torax, exposição a antracélinas ou ciclofosfamida**

Quadro adaptado de: “Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies” (19); “Contemporary definitions and classification of cardiomyopathies” (20); “Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases” (1).

Observação Inicial dos Probandos

Em cada probando, aquando da observação inicial (basal), devem ser obtidos os dados constantes no *quadro II*.

História Familiar

O probando será questionado relativamente à história familiar e esta deve ser idealmente registada no formato de árvore genealógica.

O questionário deverá ser minucioso, incluindo sinais ou sintomas que possam corresponder à presença de insuficiência cardíaca, síncope, morte súbita, AVC, miopatia esquelética, implantação de dispositivos como

Table I. Exclusion criteria. Patients with secondary and/or specific cardiomyopathies as defined in the table will not be included in the study.

- **Coronary artery disease:** previous myocardial infarction or $\geq 50\%$ stenosis in a major epicardial vessel
- **Hypertension:** systolic blood pressure >160 mmHg or diastolic >100 mmHg confirmed in separate assessments, antihypertensive therapy, or target organ damage
- **History of excessive alcohol consumption:** >80 g/day for men and >40 g/day for women
- **Organic valvular disease** (excluding mitral regurgitation secondary to atrioventricular valve annular dilatation)
- **Myocarditis:** secondary to infection or drug abuse (e.g. cocaine)
- **Stress, or takotsubo, cardiomyopathy** - transient regional left ventricular systolic dysfunction, involving mid and apical segments, in the absence of significant stenosis of epicardial arteries
- **Metabolic or endocrine disease** (including diabetes)
- **Infiltrative** (eg. amyloidosis) or **storage disease** (eg. hemochromatosis, Fabry disease)
- **Neuromuscular or neurological disease** (Friedreich’s ataxia, muscular dystrophy, neurofibromatosis, tuberous sclerosis)
- **Autoimmune or connective tissue disease** (systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, rheumatoid arthritis, scleroderma, polyarteritis nodosa)
- **Congenital heart disease**
- **Cor pulmonale**
- **Pericardial disease**
- **History of chest irradiation or exposure to anthracyclines or cyclophosphamide**

Adapted from (19); (20); (1).

stroke, skeletal myopathy, and implantation of devices such as pacemakers or cardioverter-defibrillators. The age at which symptoms or interventions occurred, and age at death or current age of the family members in question should be recorded.

Such findings should be confirmed through clinical records whenever possible, or a contact address obtained for confirmation at a later stage. If this is not possible, the reason should be recorded.

Echocardiogram

This exam is extremely important for selection and follow-up of cases.

Echocardiographic quantification of cardiac chambers will be performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography and European Association of Echocardiography (21). The following will be assessed: left chamber dimensions (atrial and end-diastolic and end-systolic ventricular diameters), septal and left ventricular posterior wall thickness and fractional shortening, by M-mode echocardiography in parasternal long-axis

Quadro II. Informação basal a obter nos casos-index (probandos) de miocardiopatia dilatada

Dados Demográficos	Síntomas de apresentação	História familiar	Exame objectivo	ECC	Eco 2D	Bioquímica	DNA
Data de nascimento	Assintomático	Sinais ou	Peso (Kg)	Ritmo	AE (mm)	Data da	LMNA
Data ou idade do diagnóstico	Fadiga	síntomas de IC	Altura (cm)	FC (bpm)	DTDVE	colheita	MYH7
Sexo	Dispneia	Síncope	Pressão arterial (mmHg)	BAV (grau)	DTSVE	BNP	TNNT2
CP da naturalidade	Classe NYHA	MS	Pré-excitação (S/N)	SIV	CK	Outros	
CP da residência actual	Dor torácica	AVC	Congestão pulmonar (S/N)	BRE/BRD (S/N)	Fenc.		
Data da 1ª consulta	Palpitações	Miopatia esquelética	Edema maleolar (S/N)	Arritmias SV/V (S/N)	FE		
Data da colheita dos dados	Síncope	Pacemaker		ARV	PVM		
	Morte Súbita	CDI					

Legenda: AE= Aurícula esquerda; ARV= Alterações da repolarização ventricular; AVC= Acidente Vascular Cerebral; BNP= B-type Natriuretic Peptide; CP= Código Postal; CK= Creatinocinase total; DTDVE= Diametro telediastólico do ventrículo esquerdo; DTSVE= Diametro telesistólico do ventrículo esquerdo; ECC= Electrocardiograma; Eco-2D= Ecocardiograma transtorácico bidimensional; FE= Fração de ejeção; Fenc.= Fração de encurtamento; IC= Insuficiência Cardíaca; LMNA= Lâmina nuclear A/C; MYH7= Cadeia pesada β -miosina; MS= Morte súbita; N= Não; NYHA= New York Heart Association; PP= Parede Posterior; PVM= Prolapso da válvula mitral; S= Sim; SIV= Septo interventricular; SV= Supraventricular; TNNT2= Troponina T cardíaca; V= Ventricular

Table II. Baseline information to be obtained from index cases of dilated cardiomyopathy

Demographic data	Presenting symptoms	Family history	Physical exam	ECC	2D Echo	Bio-chemistry	DNA
Date of birth	Asymptomatic	Signs or	Weight (kg)	Rhythm	LA (mm)	Date of	LMNA
Date or age at diagnosis	Fatigue	symptoms of HF	Height (cm)	HR (bpm)	LVEDD	sampling	MYH7
Gender	Dyspnea	Syncope	Blood pressure (mmHg)	AVB (degree)	LVEDS	BNP	TNNT2
Postal code: place of birth	NYHA class	SD	Pulmonary	Pre-excitation (Y/N)	IVS	CK	Other
Postal code: current residence	Chest pain	Stroke	congestion (Y/N)	LVH (Y/N)	PW		
Date of 1st consult	Palpitations	Skeletal myopathy	Ankle edema (Y/N)	LBBB/RBBB (Y/N)	FS		
Date of data collection	Syncope	Pacemaker		SV/V arrhythmias (Y/N)	EF		
	SD	ICD		VRA	MVP		

2D echo: two-dimensional transthoracic echocardiogram; AVB: atrioventricular block; BNP: B-type natriuretic peptide; CK: total creatine kinase; ECC: electrocardiogram; EF: ejection fraction; FS: fractional shortening; HF: heart failure; HR: heart rate; ICD: implantable cardioverter-defibrillator; IVS: interventricular septum; LA: left atrium; LBBB: left bundle branch block; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVEDS: left ventricular end-systolic diameter; LVH: left ventricular hypertrophy; LMNA: nuclear lamin A/C; MVP: mitral valve prolapse; MYH7: β -myosin heavy chain; NYHA: New York Heart Association; PW: posterior wall; SD: sudden death; SV/V: supraventricular/ventricular; TNNT2: cardiac troponin T; VRA: ventricular repolarization alterations; Y/N: Yes/No; RBBB: right bundle branch block.

pacemaker ou cardiodesfibrilhador. Deve ser registada a idade da ocorrência destes sintomas ou intervenções, a idade de falecimento ou a idade actual do(s) familiar(es) em causa.

Sempre que possível, e no caso de positividade de algum destes achados, deve ser tentada a sua confirmação através de registos clínicos, ou obtenção do endereço do contacto, para eventual confirmação numa fase posterior. No caso de tal não ser possível, deverá ser registado o motivo.

Ecocardiograma

O rigor desta avaliação reveste-se da maior importância para a selecção e seguimento dos casos.

Na avaliação ecocardiográfica, as medidas

view. Ejection fraction will be calculated in 4-chamber apical view by Simpson's method, with the value calculated as the mean of at least three measurements in each exam. The images will be recorded in digital format.

In cases of a poor acoustic window or technical difficulty in quantifying ejection fraction, a subjective assessment of ventricular function should be made, classified as mildly, moderately or severely impaired. Alternatively, ejection fraction can be obtained by other techniques such as myocardial perfusion scintigraphy, contrast angiography or magnetic resonance imaging.

The presence of mitral valve prolapse (defined as systolic displacement of more than 3 mm of one or both mitral leaflets beyond the plane of

das cavidades cardíacas serão obtidas segundo as normas da American Society of Echocardiography e European Association of Echocardiography ⁽²¹⁾. Devem ser quantificadas as dimensões das cavidades esquerdas (diâmetro da aurícula, diâmetros ventricular telediastólico e telesistólico), as espessuras do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo e a fração de encurtamento, em Modo-M, na incidência paraesternal eixo-longo. A fração de ejeção será calculada na incidência apical 4 câmaras, pelo método de Simpson. Em cada avaliação o valor calculado deve resultar da média, no mínimo, de 3 determinações. O registo de imagem será realizado em suporte digital.

No caso de a janela acústica ser inadequada, ou de o equipamento não permitir a quantificação da fração de ejeção, deverá ser efectuada uma avaliação subjectiva da função ventricular, considerada esta como ligeiramente, moderadamente ou gravemente comprometida. Alternativamente, poderá obter-se o valor da fração de ejeção por outras técnicas como a cintigrafia de perfusão miocárdica, a angiografia de contraste ou a ressonância magnética nuclear.

A presença de prolapso da válvula mitral (definido como deslocamento sistólico, superior a 3 mm, de um ou de ambos os folhetos mitrales, para além do seu plano de inserção em incidência paraesternal eixo-longo), ou de alterações da contractilidade segmentar, que não sejam atribuíveis a perturbações da condução intraventricular, devem ser registados.

Electrocardiograma

Deve ser relatada a frequência cardíaca, o ritmo, a presença de perturbações da condução auriculoventricular ou intraventricular, padrão de pré-excitação, hipertrofia ventricular esquerda (tendo em conta o escalão etário), alterações da repolarização, ou de arritmias supra e/ou ventriculares.

Doseamentos de BNP e CK

No caso de terem sido avaliados numa data próxima à do diagnóstico inicial (definido como intervalo inferior a 3 meses), será incluído o valor plasmático de BNP (B-type natriuretic peptide) ou NTproBNP (N-terminal proBNP) e de CK (creatinocinase total) e os respectivos valores de referência do centro participante.

Colheita de Sangue Periférico

insertion, in parasternal long-axis view) or segmental wall motion abnormalities that are not attributable to intraventricular conduction disturbances should be recorded.

Electrocardiogram

Heart rate, rhythm, atrioventricular or intraventricular conduction defects, pre-excitation, left ventricular hypertrophy (taking account of age), repolarization alterations, and supraventricular and/or ventricular arrhythmias should be recorded.

BNP and CK measurement

Plasma levels of B-type natriuretic peptide (BNP) or N-terminal proBNP and total creatine kinase will be included for patients assessed within three months of initial diagnosis, together with the reference values of the respective center.

Peripheral blood collection

For each index case, 10 ml of blood will be obtained in an EDTA tube for extraction of DNA from peripheral leukocytes. These samples can be sent to the central laboratory by normal mail so long as delivery time does not exceed 48 hours. DNA extraction and screening for mutations will be performed by a single national center with recognized expertise in the area of molecular diagnosis.

In the light of recent publications ^(13, 22, 23), initial molecular study will include sequencing of three genes: nuclear lamin A/C (LMNA/C), beta myosin heavy chain (MYH7) and cardiac troponin T (TNNT2).

Initial classification of index cases

Based on the above analysis, each proband will be classified as follows:

1. Idiopathic DCM
2. Familial DCM
3. Probable familial DCM
4. Possible familial DCM

The criteria for these classifications are set out in *Table III*.

Observation of family members and reclassification of cases

In the second phase of the study, first-degree relatives of the proband aged over 18 will be assessed, with the relationship specified in each case. The initial observation of family members

No doente que constituir o caso - índice de MCD, serão obtidos 10 ml de sangue num tubo de hemograma (com EDTA) para extracção de ADN dos leucócitos periféricos. Esta amostra poderá ser enviado para o laboratório central por correio normal, desde que o tempo de envio não ultrapasse as 48 horas. A extracção de ADN e a respectiva análise mutacional será centralizada e executada num único centro nacional, com credibilidade reconhecida na area do diagnóstico molecular.

Tendo em conta algumas das publicações mais recentes^(13, 22, 23), o estudo molecular incluirá, na sua fase inicial, a sequenciação de 3 genes: lâmina nuclear A/C (LMNA/C), cadeia pesada da beta-miosina (MYH7) e troponina T cardíaca (TNNT2).

Classificação Inicial dos Probandos

Após a recolha destes achados, cada probando será classificado como portador de:

- 1 - MCD idiopática
- 2 - MCD familiar
- 3 - MCD provavelmente familiar
- 4 - MCD possivelmente familiar

Os critérios para a atribuição de cada uma destas classificações estão clarificados no *Quadro III*.

Observação dos Familiares e Reclasseificação dos Casos

Na segunda etapa do estudo pretende-se que sejam avaliados os familiares de 1º grau do

will include clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings as in the baseline assessment of the proband.

At the end of this phase of the study, family members will be classified as “affected”, “unaffected”, or “of undetermined phenotype”, based on the major and minor criteria set out in *Table IV*.

Subsequently, taking account of the classification of family members, the probands will be reclassified in accordance with *Table V*, to arrive at the final classification for each family.

Long-term follow-up

Three years after the baseline assessment, in the third phase of the study, the individuals observed in the first and second phases of the protocol (index cases and relatives) will be reassessed.

Data to be recorded will include NYHA class and medical therapy at the time of the last consultation, number of hospitalizations for heart failure in the previous year, the dates of any events such as stroke, thromboembolism, heart transplantation, death (and cause), and implantation of a defibrillator or pacemaker or ventricular resynchronization therapy. Findings from the last echocardiogram and electrocardiogram will also be recorded (*Table VI*).

Quadro III. Classificação inicial dos probandos

Table III. Initial classification of index cases

MCD idiopática	Idiopathic DCM	MCD Familiar	Familial DCM	MCD provavelmente familiar	Probable familial DCM	MCD possivelmente familiar	Possible familial DCM
História familiar negativa	<i>Negative family history</i>	História confirmada de familiar de 1º grau com MCD ou com MS inexplicada antes dos 35 anos de idade ou com mutação previamente identificada	<i>Documented history of DCM or unexplained SD before the age of 35 in a first-degree relative or previously identified mutation</i>	História familiar suspeita, embora não confirmada, de MCD ou de MS antes dos 35 anos	<i>Suspected but unconfirmed family history of DCM or SD before the age of 35</i>	História de familiar com AVC ou MS inexplicada antes dos 50 anos de idade ou com implantação de pacemaker ou de cardioversor-defibrilhador antes dos 50 anos ou com miopatia esquelética	<i>Family history of stroke or unexplained SD before the age of 50 or implantation of pacemaker or cardioverter-defibrillator before the age of 50 or skeletal myopathy</i>

Legenda: AVC= Acidente Vascular Cerebral; MCD= Miocardiopatia Dilatada; MS= Morte Súbita

DCM: dilated cardiomyopathy; SD: sudden death

Quadro IV. Classificação fenotípica dos familiares observados

Afectado: 2 Critérios *major* ou DTDVE superior ao percentil 98 e 1 critério *minor* ou 3 critérios *minor*

Fenótipo indeterminado: 1 ou 2 critérios *minor*

Não afectado: Ausência de qualquer critério, *major* ou *minor*

Critérios Major

- FE <45% ou Fenc <25%
- DTDVE ≥ categoria 3 da tabela de Framingham⁽¹⁸⁾

Critérios Minor

- Arritmias supraventriculares ou ventriculares inexplicadas antes dos 50 anos
- Bloqueio auriculoventricular do 2º ou 3º grau inexplicado, BRE, doença do nó sinusal
- DTDVE = Categoria 2 da tabela de Framingham⁽¹⁸⁾
- FE <50% ou Fenc <28%
- Anomalia da contractilidade segmentar na ausência de defeito da condução intraventricular
- MS inexplicada ou AVC antes dos 50 anos

Legenda: AVC= Acidente vascular cerebral; BRE= Bloqueio de ramo esquerdo; DTDVE= Diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo; FE= Fração de ejeção, Fenc = Fração de encurtamento; MS= Morte súbita

probando que tenham idade superior a 18 anos.

Para cada elemento observado deve ser discriminado o grau de parentesco. A observação inicial de cada familiar incluirá os achados clínicos, electrocardiográficos e ecocardiográficos, de forma análoga à observação basal efectuada do probando.

Após a conclusão desta fase do estudo, os familiares serão classificados em “afectados”, “não-afectados” e “portadores de fenótipo indeterminado”, tendo em conta a aplicação dos critérios *major* e *minor* explicitados no *Quadro IV*.

Posteriormente, tendo em conta a classificação dos familiares, os probandos serão reclassificados de acordo com o *Quadro V*, estabelecendo-se assim a classificação final de cada família.

Seguimento a Longo Prazo

Três anos após **cada** observação basal, na fase que constituirá a terceira etapa do estudo, serão reavaliados os indivíduos observados na primeira e segundas fases do protocolo (casos - índice e respectivos familiares).

Serão registados dados sobre a classe NYHA e a terapêutica médica em curso na última consulta, o número de internamentos por insuficiência cardíaca no último ano, a data de ocorrências como AVC, eventos tromboembólicos, transplante cardíaco, morte (e

Table IV. Phenotypic classification of family members assessed

Affected: two major criteria or LVEDD above the 98th percentile plus one minor criterion or three minor criteria

Undertermined phenotype: one or two minor criteria

Unaffected: No minor or major criteria

Major criteria

- EF <45% or FS <25%
- LVEDD ≥ category 3 on the Framingham classification⁽¹⁸⁾

Minor criteria

- Unexplained supraventricular or ventricular arrhythmias before the age of 50
- Unexplained second- or third-degree atrioventricular block, LBBB, sinus node disease
- LVEDD category 2 on the Framingham classification⁽¹⁸⁾
- EF <50% or FS <28%
- Segmental wall motion abnormalities in the absence of any intraventricular conduction defect
- Unexplained SD or stroke before the age of 50

EF: ejection fraction; FS: fractional shortening; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LBBB: left bundle branch block; SD: sudden death

Clinical records and statistical analysis

Clinical findings will be recorded on specially designed data records and sent via email or normal mail to the Project Coordination Center of the Portuguese Society of Cardiology for statistical analysis.

DISCUSSION

Our understanding of the pathogenesis of different cardiomyopathies has grown over the last ten years, due in part to significant advances in molecular biology. This knowledge has of course entailed new demands on clinical practice. It is now expected that cardiomyopathy reference centers will provide not only specialized treatment in this area of cardiology, but also the possibility of genetic diagnosis. In the case of familial DCM, it is up to physicians to integrate clinical, imaging and molecular findings with a view to prevention or early treatment of the disease in a patient's family.

Interpretation of molecular results, especially when new mutations are identified, should be based on joint discussions between clinicians, geneticists and molecular biologists. Since a wide variety of genetic alterations are known to be involved in the genesis of familial DCM, establishing a causal link between a mutation and the development of cardiomyopathy should be

Quadro V. Critérios de reclassificação dos probandos

Table V. Criteria for reclassification of probands

MCD idiopática	Idiopathic DCM	MCD Familiar	Familial DCM	MCD provavelmente familiar	Probable familial DCM	MCD possivelmente familiar	Possible familial DCM
Todos os familiares observados são não afectados	All family members assessed are unaffected	Pelo menos um familiar afectado ou Pelo menos 1 familiar com história confirmada de MS inexplicada antes dos 35 anos ou Mutaçao identificada	At least one family member affected or at least one relative with a documented history of unexplained SD before the age of 35 or mutation identified	História não confirmada de MCD ou de morte súbita antes dos 35 anos	Unconfirmed history of DCM or SD before the age of 35	Familiar observado com fenótipo indeterminado ou com AVC, ou MS inexplicada, ou com implantação de pacemaker ou de cardiodesfibrilhador antes dos 50 anos, ou com miopatia esquelética	Family members assessed with undetermined phenotype or with stroke, unexplained SD, or implantation of pacemaker or cardioverter-defibrillator before the age of 50, or skeletal myopathy

Legenda: AVC= Acidente Vascular Cerebral; MCD= Miocardiopatia Dilatada; MS= Morte Súbita
DCM: dilated cardiomyopathy; SD: sudden death

Quadro VI. Evolução clínica dos casos - index e dos familiares

Table VI. Clinical evolution of index cases and family members

Sintomas / Evolução clínica	Symptoms / Clinical course	Electrocardiograma	Electrocardiogram	Ecocardiograma	Echocardiogram	Terapêutica	Therapy
Assintomático	Asymptomatic	Ritmo	Rhythm	AE	LA	IECA	ACEIs
Classe NYHA	NYHA class	FC (bpm)	HR (bpm)	DTDVE	LVEDD	Bloqueador-Beta	Beta-blockers
Nº de internamentos por insuficiência cardíaca	No. of hospitalizations for heart failure	BAV (grau)	AVB (degree)	DTSVE	LVESD	ARA	ARBs
AVC	Stroke	Pré-excitação (S/N)	Pre-excitation (Y/N)	SIV	IVS	ARAlDo	SARAs
Transplante cardíaco	Heart transplantation	HVE (S/N)	LVH (Y/N)	PP	PW	Diurético	Diuretics
Morte (Causa)	Death (cause)	BRE/BRD (S/N)	LBBB/RBBB (Y/N)	Fenc.	FS	Digitálico	Digitalis
		Arritmias SV/V (S/N)	SV/V	FE	EF	RCT	VRT
		ARV	arrhythmias (Y/N)			CDI	ICD
			VRA			Pacemaker convencional	Conventional pacemaker

Legenda: ARA= Antagonista do receptor da angiotensina; ARAlDo= Antagonista dos receptores da aldosterona; ARV= Alterações da repolarização ventricular; AVC= Acidente Vascular Cerebral; BAV= Bloqueio auriculoventricular; CDI= Cardiodesfibrilhador implantável; DTDVE= Diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo; DTSVE= Diâmetro telesistólico do ventrículo esquerdo; FE= Fração de ejeção; Fenc= Fração de encurtamento; IECA= Inibidor da enzima conversora da angiotensina; NYHA= New York Heart Association; RCT= Ressincronização ventricular

ACEIs: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin receptor blockers; AVB: atrioventricular block; EF: ejection fraction; FS: fractional shortening; HR: heart rate; ICD: implantable cardioverter-defibrillator; IVS: interventricular septum; LA: left atrium; LBBB: left bundle branch block; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; LVH: left ventricular hypertrophy; NYHA: New York Heart Association; PW: posterior wall; RBBB: right bundle branch block; SARAs: selective aldosterone receptor antagonists; SV/V: supraventricular/ventricular; VRA: ventricular repolarization alterations; VRT: ventricular resynchronization therapy

respectiva causa), implantação de desfibrilhador, pacemaker ou terapêutica de ressincronização ventricular. Os achados do último ecocardiograma e electrocardiograma serão retidos (Quadro VI).

Registos Clínicos e Análise Estatística

Os achados clínicos serão registados no formato de CRD (cadernos de registo de dados), e enviados, via Internet ou correio normal, para o Centro Coordenador de Projectos da Sociedade Portuguesa de Cardiologia para futura análise estatística.

based on the fulfillment of certain conditions. Classically, besides the harmful effect on the protein being synthesized, which can be predicted by the type and location of the mutation, absence of the mutation in normal individuals (controls) must be shown or a positive association with the disease demonstrated in linkage studies or in animal models.

The aim of the present study is to obtain epidemiological and molecular data on familial DCM in Portugal and, based on the results, to promote multidisciplinary discussion on optimizing the use of genetic diagnostic techniques in this patient population. Such an

DISCUSSÃO

Na última década tem-se assistido ao crescente conhecimento da etiopatogenia das diferentes miocardiopatias, em parte graças aos avanços significativos na área da biologia molecular. Esse conhecimento trouxe naturalmente novas exigências para a prática clínica. Actualmente é esperado que, ao nível dos centros de referência de miocardiopatias, sejam aplicados não só os tratamentos específicos e diferenciados nesta área da cardiologia, mas que também exista a possibilidade de obtenção do diagnóstico genético. No caso das MCDF cabe ao médico integrar os achados clínicos, imagiológicos e moleculares com o intuito de prevenir ou tratar precocemente a afecção entre os familiares.

A interpretação dos resultados moleculares, sobretudo quando são detectadas novas alterações genéticas, deve ser fruto de discussão conjunta entre os clínicos, geneticistas e especialistas em biologia molecular. Sabendo-se, *a priori*, da enorme variedade de alterações genéticas envolvidas na génese das MCDF, o estabelecimento da relação de causalidade entre uma mutação e o aparecimento da miocardiopatia, necessita do cumprimento de alguns pressupostos. Assim, classicamente, para além do efeito nefasto na proteína sintetizada, previsto pelo tipo e localização da mutação, deve ser demonstrada a sua inexistência em indivíduos (controles) normais, ou verificada uma associação positiva da mesma com a doença, quer em estudos de *linkage*, quer em modelos animais.

Neste trabalho multicêntrico pretende-se obter dados de carácter epidemiológico e molecular sobre as MCDF em Portugal e, com base nos resultados obtidos, estimular a discussão multidisciplinar, atinente à optimização da aplicação das técnicas de diagnóstico genético nesta população de doentes. Este objectivo parece particularmente pertinente numa altura em que se expande a oferta de laboratórios com capacidade de realização de diagnósticos genéticos e tendo em conta a escassez de informação relativa aos casos de MCDF na população portuguesa. Além disso, apesar de ser reconhecido que cerca de 30% dos casos de MCD são de origem familiar, é ainda desconhecida a percentagem relativa de diagnósticos moleculares “positivos” em cada um

aim is particularly relevant at a time when a growing number of laboratories are able to perform genetic studies, bearing in mind that there is little information on familial DCM among the Portuguese population. Furthermore, although it is recognized that around 30% of cases of DCM are of familial origin, the relative percentage of positive molecular diagnosis in patients with familial and idiopathic DCM is still unknown.

The fact that the centers selected to participate in the study will be mainly cardiomyopathy reference centers and university hospitals obviously means that there will be bias in the sample analyzed, with the risk that more patients at the most severe end of the clinical spectrum will tend to be included.

This approach was however felt to be necessary given the need to apply strict diagnostic criteria, so as to overcome the lack of specificity and sensitivity of criteria to identify familial DCM. The careful identification of cases is an essential step for the success of molecular analysis.

Besides these criteria, setting age limits and exclusion criteria will of course limit the applicability of epidemiological conclusions. Again, this was felt to be necessary for ease of execution of the study and to enable molecular results to be obtained.

European Society of Cardiology criteria will be used to define familial DCM, although left ventricular dimensions will be calculated on the basis of height and gender in accordance with the Framingham classification rather than the Henry equation proposed by the ESC, as the former have been validated in adult populations and are easy to apply in practice. While magnetic resonance imaging is the technique of choice for morphological characterization, it is not yet available in all centers and so was not considered mandatory.

DNA extracted from the peripheral blood of index cases will be sent to a single national laboratory with the technical expertise to perform molecular study. On the basis of the latest published results, the laboratory will initially screen for mutations in the nuclear lamin genes and those encoding sarcomere proteins, the beta myosin heavy chain and cardiac troponin T.

In conclusion, it is hoped that the results of this multicenter study on familial DCM will

dos grupos de doentes, isto é, de MCDF e de MCD idiopática.

Neste estudo, a selecção dos centros participantes, privilegiando aqueles de referência de miocardiopatias e os hospitais universitários, implica o óbvio enviesamento da amostra analisada, com risco de serem avaliados os doentes com o espectro clínico mais grave.

Tal escolha considera-se contudo necessária face à necessidade de aplicação de critérios de diagnóstico precisos, de forma a colmatar a falta de especificidade/sensibilidade dos mesmos para a identificação das MCDF. A criteriosa identificação dos casos é um passo essencial para o sucesso da análise molecular ulterior.

Para além deste critério de selecção, a imposição de limites etários e de critérios de exclusão irá limitar obviamente a interpretação das conclusões de carácter epidemiológico. Parece-nos contudo necessário manter estas limitações, para facilitar a exequibilidade do estudo e possibilitar a obtenção de resultados moleculares.

Serão utilizados os critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia para a definição de MCDF, embora a valorização das dimensões do ventrículo esquerdo seja feita em função da altura e do sexo, segundo as Tabelas de Framingham, e não segundo os critérios de Henry propostos pela mesma Sociedade. Os critérios de Framingham estão validados na população adulta e são de fácil aplicação prática. Apesar da ressonância magnética nuclear constituir uma técnica de eleição para a caracterização morfológica, não se encontra ainda actualmente disponível em todos os centros, motivo pelo qual não foi considerada de realização obrigatória.

O ADN obtido a partir do sangue periférico dos casos-index será enviado para um único laboratório nacional com capacidade técnica para a realização do estudo molecular. Neste laboratório, tendo em conta os resultados publicados mais recentemente, será efectuada, numa fase inicial, a pesquisa de mutações nos genes da lâmina nuclear e nos genes das proteínas sarcoméricas, cadeia pesada da β -miosina e troponina T cardíaca.

Como conclusão, após a concretização deste trabalho multicêntrico sobre as MCDF espera-se obter um substrato útil para discussões frutíferas entre os diversos centros nacionais, incluindo os laboratórios de biologia molecular, com interesse

provide a useful foundation for fruitful discussions between the various national centers interested in cardiomyopathies, including molecular biology laboratories, that will contribute to the implementation of new protocols and stimulate research in this area.

em miocardiopatias, que possa contribuir para a implementação de novos protocolos ou trabalhos de investigação nesta área.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ELISABETE MARTINS

Serviço de Cardiologia

Hospital de S. João

4200-319 Porto

E-mail: bernardes_med@hotmail.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Elliot 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* 2007; in press.
2. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart Journal* 1999; 20: 93-102.
3. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980; 62: 1054-61.
4. Michels VV, Moll PP, Miller FA, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 77-82.
5. Keeling PJ, Gang Y, Smith G et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995; 73: 417-421.
6. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H et al. Frequency and Phenotypes of Familial Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Card* 1998; 31:186-94.
7. Mestroni L, Rocco C, Gregori D et al. Familial Dilated Cardiomyopathy: Evidence for Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *J Am Coll Card* 1999; 34: 181-190.
8. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T et al. Missense Mutations in the Rod Domain of the Lamin A/C Gene as Causes of Dilated Cardiomyopathy and Conduction-System Disease. *N Eng J Med* 1999; 341; 1715-24.
9. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 655-62.
10. Schönberger J, Wang L, Shin JT et al. Mutation in the transcriptional coactivator EYA4 causes dilated cardiomyopathy and sensorineural hearing loss. *Nat Genet* 2005; 37(4): 418-22.
11. Taylor M, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *OJRD* 2006; 1:27
12. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Card* 2005; 45:969-81.
13. Kamisago M, Sharma SD, Depalma SR et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2000; 343: 1688-96.
14. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000; 106: 655-62.
15. Perrot A, Sigusch HH, Nagele H et al. Genetic and phenotypic analysis of dilated cardiomyopathy with conduction system disease: Demand for strategies in the management of presymptomatic lamin A/C mutant carriers. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 484-493.
16. Bienengraeber M, Olson TM, Selivanov VA et al. ABCC9 mutations identified in human dilated cardiomyopathy disrupt catalytic KATP channel gating. *Nat Genet* 2004; 36: 382-7
17. McNair WP, Ku L, Taylor MRG et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder and arrhythmia. *Circulation* 2004; 110: 2163-67.
18. Vasan R, Larson M, Levy D, Evans J, Benjamin E. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits. The Framingham Heart Study: formulation of height and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation* 1997; 96:1863-73
19. Richardson P, McKenna W, Brislow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-42.
20. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7:79-108.
22. Van Tintelen JP, Hofstra RM, Katerberg H et al. High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatients' clinics. *Am Heart J* 2007; 154 (6): 1130-9.
23. Villard E, Duboscq-Bidot L, Charron P et al. Mutation screening in dilated cardiomyopathy: prominent role of beta myosin heavy chain gene. *Eur Heart J* 2005; 26; 794-803.