

A INFLUÊNCIA DAS CNVS NA ARQUITETURA GENÉTICA DA SÍNDROME DO CORAÇÃO ESQUERDO HIPOPLÁSICO: UMA ABORDAGEM ATUALIZADA

LINA ALI OMAIS; RAÍSSA ALANA DEMARCO; JULIA BRAGA BUENO MAGALHÃES; LETÍCIA APARÍCIO SALMÓRIA; CINDY GOLDSCHMIDT CASSIMIRO DA SILVA; HIANNI BALDAIA VILAS BOAS SAMPAIO; ANNA KAROLYNE RODRIGUES DE MIRANDA; ANA GIULLIA MARTINS BONFIM

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE - UNIVAG

INTRODUÇÃO

A síndrome do coração esquerdo hipoplásico (SHCE) é uma das principais malformações cardiovasculares congênitas. Suas diferentes formas de apresentação clínica estão relacionadas a complexas alterações em um conjunto de genes que influenciam a gravidade da doença. Por isso, o estudo dessa síndrome é fundamental para permitir um diagnóstico mais precoce e um tratamento preciso e eficaz.

OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo analisar como as variações no número de cópias (CNVs) influenciam os mecanismos genéticos associados à síndrome do coração esquerdo hipoplásico (SHCE), utilizando como base evidências recentes. Além disso, tem como finalidade realizar uma revisão crítica da literatura atual, destacando o papel das CNVs na fisiopatologia da SHCE e sua relevância para a diversidade de manifestações clínicas observadas na doença.

METODOLOGIA

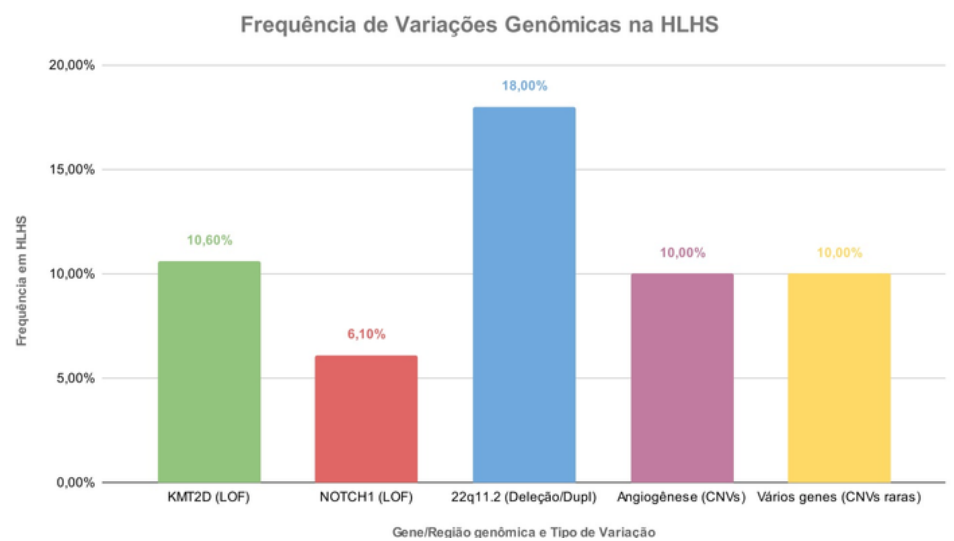
Elaborou-se uma revisão estruturada de literatura na base PubMed com 13 descritores, a partir dos quais realizou-se a seleção baseada em critérios previamente definidos. Foram incluídos artigos de 1977 até junho de 2025, com texto completo, em inglês, ensaios clínicos, estudos observacionais, de coorte, caso-controle e transversais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na análise integrativa dos seis artigos, ficou claro que a Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico (HLHS) possui uma forte base genética, caracterizada por uma alta carga de variantes estruturais raras. Verificou-se que variantes do tipo CNV (variação no número de cópias), especialmente as do tipo de novo, estão presentes em 10% a 25% dos pacientes. Entre os genes mais importantes identificados estão o KMT2D, com mutações em até 10,6% dos casos, e o NOTCH1, encontrado em cerca de 6,1% dos pacientes. O locus 22q11.2, associado à síndrome de DiGeorge, também se mostrou relevante.

Os mecanismos genéticos envolvidos são complexos, indo além de uma herança mendeliana simples. A herança oligogênica, onde múltiplas variantes em genes interativos cooperam para causar a doença, e o desequilíbrio na dosagem gênica (haploinsuficiência) aparecem como mecanismos patogênicos centrais.

Estes achados têm implicações clínicas diretas e significativas. O uso de técnicas como microarray, MLPA e sequenciamento do exoma (WES) aumenta drasticamente o rendimento diagnóstico, permitindo identificar síndromes genéticas subjacentes que não são aparentes ao exame clínico. Isso é crucial para um aconselhamento genético mais preciso, fornecendo melhores estimativas de risco de recorrência para a família, e para um manejo clínico proativo, orientando a investigação e o acompanhamento de comorbidades associadas a essas síndromes, como problemas de desenvolvimento e hipocalcemia. Apesar dos avanços, a causa genética permanece desconhecida em muitos casos, indicando a necessidade de estudos futuros que explorem variantes não codificantes e interações gene-ambiente.



CONCLUSÃO

Os resultados confirmam a relevância das CNVs e das mutações em genes na origem das cardiopatias congênitas, sendo a presença de CNVs raras e identificada em cerca de 10–25% dos casos, sobretudo em regiões críticas do genoma, a exemplo o locus 22q11.2, além da detecção de genes como KMT2D e NOTCH1, os quais exercem impacto sobre processos relacionados à angiogênese. Entretanto, por maior reconhecimento na importância das variantes, ainda persistem lacunas na determinação exata de genes diretamente causais, logo esses achados ressaltam a necessidade do diagnóstico precoce por meio de técnicas como MLPA e WES, ampliando campo para o avanço de pesquisas subsequentes à compreensão detalhada das vias genéticas da patogênese do CHD.

REFERÊNCIAS

1. Lee TM, Bacha EA. Copy number variants in congenital heart disease: A new risk factor impacting outcomes? J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151(5):1152-1153. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.10.002
2. Choudhury TZ, Garg V. Molecular genetic mechanisms of congenital heart disease. Curr Opin Genet Dev. 2022;75:101949. doi:10.1016/j.gde.2022.101949
3. Marian AJ. Copy number variants and the genetic enigma of congenital heart disease. Circ Res. 2014;115(10):821-823. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.305243
4. Hitz MP, Lemieux-Perreault LP, Marshall C, et al. Rare copy number variants contribute to congenital left-sided heart disease. PLoS Genet. 2012;8(9):e1002903. doi:10.1371/journal.pgen.1002903
5. Campos CMR, Zanardo EA, Dutra RL, Kulikowski LD, Kim CA. Investigação da variação no número de cópias gênicas em crianças com defeito cardíaco conotruncal. Arq Bras Cardiol. 2015;104(1):24-31. doi:10.5935/abc.20140169
6. Sun H, Yi T, Hao X, et al. Contribution of single-gene defects to congenital cardiac left-sided lesions in the prenatal setting. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(2):225-232. doi:10.1002/uog.21883

Contato: linaaliomais@gmail.com - (65)992592792