

Cardiomiopatia Dilatada Associada a Nova Variante Truncada da Filamina C Mimetizando Amiloidose Cardíaca: Um Desafio Diagnóstico

Dilated Cardiomyopathy Associated With A Novel Truncated Filamin C Variant Mimicking Cardiac Amyloidosis: A Diagnostic Challenge

Kelson Kemuel Confessor de Sousa,¹ Ferdinand Gilbert Saraiva da Silva Maia,¹ Rosiane Viana Zuza Diniz,¹ Carla Karini R. A. Costa,² Beatriz Andrade da Costa,² Fabio Mastrocola¹

Hospital Universitário Onofre Lopes – UFRN¹, Natal, RN – Brasil

Clínica Natalcor,² Natal, RN – Brasil

Introdução

As filaminas interligam os filamentos de actina e formam uma ampla rede em células dos músculos cardíaco e esquelético ao ancorar proteínas de membrana ao citoesqueleto. A filamina C, codificada pelo gene FLNC, é uma das três proteínas relacionadas à filamina, e se liga a várias proteínas no disco Z do sarcômero. Mutações no FLNC foram inicialmente relacionadas a miopatia miofibrilar esquelética, mas atualmente são reconhecidas como associadas a fenótipos de cardiomiopatia dilatada (CMD) e arritmogênica, com herança autossômica dominante e penetrância estimada em 92-97%,¹ e estão incluídas no rastreio genético de pacientes com cardiopatia arritmogênica e morte súbita. A prevalência de variantes patogênicas da FLNC é de 1–4,5% entre pacientes com CMD e até 6% em pacientes com cardiomiopatia arritmogênica.^{1,2}

Descrevemos o caso de um paciente com uma nova variante truncada no gene da filamina C com fenótipo de CMD que, durante acompanhamento clínico e investigação etiológica, apresentou exames de imagem mimetizando amiloidose cardíaca.

Apresentação do caso

Homem de 41 anos, sem histórico cardiovascular relevante, recebeu o diagnóstico de insuficiência cardíaca após internação hospitalar por pneumonia. Ecocardiograma transtorácico evidenciou aumento importante do ventrículo esquerdo com disfunção sistólica moderada. Holter de 24h com extrassístoles ventriculares frequentes e alguns episódios de taquicardia ventricular não-sustentada. Um primo de

primeiro grau apresentou uma CMD idiopática, tendo sofrido morte súbita aos 48 anos.

Exame de cintilografia miocárdica e sorologia descartaram acometimento isquêmico ou chagásico, respectivamente. Ressonância magnética cardíaca (RMC) inicial mostrou fibrose de padrão mesocárdico/não isquêmico e disfunção sistólica importante (FEVE 23%), compatível com fenótipo de CMD. Durante seguimento clínico, novo ecocardiograma transtorácico mostrou hiperrefringência septal e uma segunda RMC (Figura 1) demonstrou discreto realce subendocárdico difuso, sugerindo amiloidose cardíaca (AC). Apesar de não ter história clínica e nem fenótipo compatível com AC, o paciente fez uma cintilografia com pirofosfato - ^{99m}Tc (Figura 2) que demonstrou, para nossa surpresa, captação do radiofármaco Perugini 3 e na análise quantitativa uma relação ROI miocárdico/ROI contralateral de 1,63. Houve limitação na investigação de AC associada a cadeias leves (AL), muito embora a própria evolução natural da doença ao longo de anos fosse contra a possibilidade de acometimento cardíaco pela AC na sua forma AL. Investigação adicional mostrou eletroneuromiografia normal e biópsia de glândula salivar negativa. Diante desse enigmático caso, o próximo passo foi a realização de uma avaliação genética. O paciente foi submetido a painel genético para investigação de cardiomiopatias no ano de 2021, revelando uma nova variante no gene da filamina C: a c.3937C>T (p.Arg1313*).

Discussão

Desde 2021, apenas outras duas notificações constam no Clinvar³ da variante c.3937 C>T (pp. Arg.1313*) como associada a CMD ou doença relacionada a fenótipo cardiovascular. Entretanto, não consta no banco de dados do Exoma Sequencing Project (ExAC) ou no The Genome Aggregation Database (GnomAD).⁴ Essa variante não foi relatada na literatura em indivíduos afetados por condições relacionadas à FLNC. Ademais, também é o primeiro caso de uma variante no gene da FLNC em que os exames de imagem sugerem AC por transtirretina.

O paciente apresentava o fenótipo de CMD com presença de episódios arritmicos, porém os achados de imagem na RMC revelavam padrão de realce tardio subendocárdico difuso, sugerindo a hipótese de AC. Embora o fenótipo de CMD não seja o usual entre os

Palavras-chave

Cardiomiopatia Dilatada; Testes Genéticos; Arritmias Cardíacas; Amiloidose

Correspondência: Kelson Kemuel Confessor de Sousa • Hospital Universitário Onofre Lopes – Av Nilo Peçanha, 620. CEP 59012-300, Petrópolis, Natal, RN – Brasil

E-mail: kelsonkemuel@gmail.com

Artigo recebido em 31/08/2024, revisado em 12/12/2024, aceito em 22/01/2025

Editor responsável pela revisão: Humberto Villacorta

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240053>

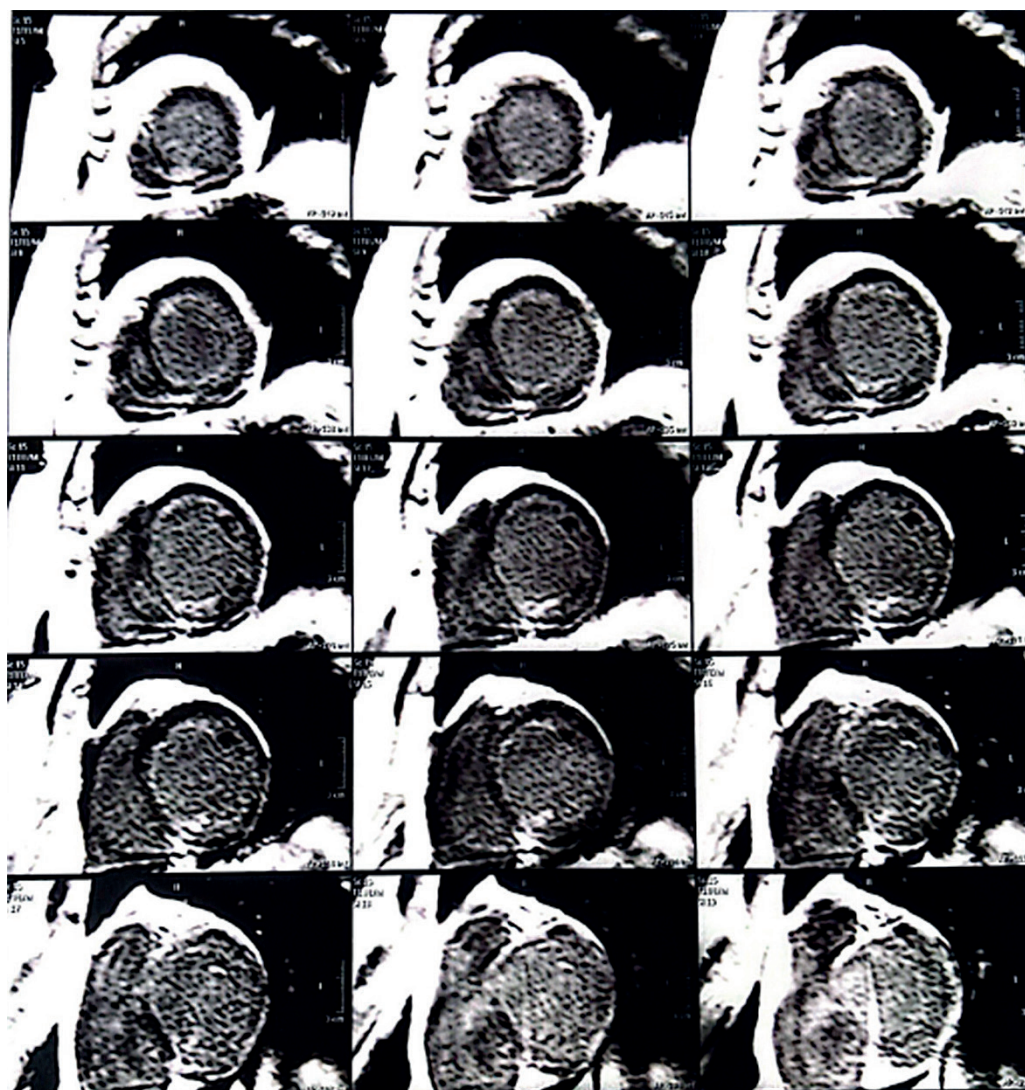


Figura 1 – Imagem de ressonância magnética cardíaca com padrão de realce tardio subendocárdico difuso do ventrículo esquerdo, sugestivo de amiloidose cardíaca.

pacientes com AC, presente apenas em estágios finais e avançados de doença, e a idade do paciente ao diagnóstico e a evolução clínica também fossem pouco compatíveis com o diagnóstico de AC, seja associada a forma AL ou a TTR, o padrão observado na RMC é inequívoco. Ademais, exame de cintilografia miocárdica com pirofosfato - ^{99m}Tc , apresentou captação miocárdica superior aos arcos costais. Apenas com o teste genético foi possível a definição etiológica de CMD associada a FLNC.

Variantes truncadas no gene da FLNC são definidas como alterações que introduzem um código de parada na sequência da proteína (nonsense ou frameshift) ou que possam alterar o processo de splicing, resultando numa proteína disfuncionante ou disruptiva.⁵

Em termos de manifestações clínicas, pacientes carreadores de variantes truncadas da FLNC apresentam

dispneia aos esforços e palpitações como sintomas mais frequentes. Normalmente, apresentam fenótipo de dilatação ventricular associado a disfunção ventricular esquerda e, em menor número, disfunção biventricular. Ao eletrocardiograma, apresentam achados inespecíficos como inversão da onda T principalmente em derivações precordiais esquerdas.⁵

A presença de fibrose miocárdica de padrão não isquêmico na ressonância magnética é outro achado identificado nesses pacientes. O padrão mais frequentemente encontrado foi o realce tardio subepicárdico em formato de anel, localizado na região ínfero-pósterio-lateral.⁶

Outro aspecto relevante dos pacientes acometidos com FLNC é a maior probabilidade de sofrer algum evento arritmico ou mesmo morte súbita, sendo descrito o fenótipo de cardiomiopatia arritmogênica de predominância

Relato de Caso

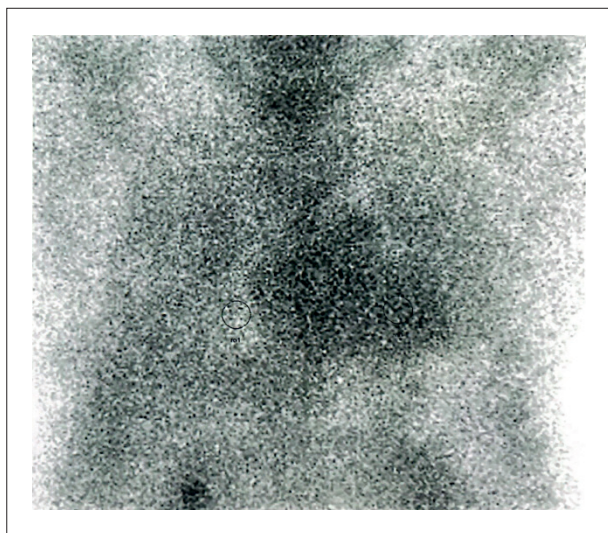


Figura 2 – Imagem de cintilografia miocárdica com pirofostato- 99mTc com captação Perugini 3.

esquerda nesses pacientes. Os pacientes com FLNC não apresentaram risco menor de morte súbita cardíaca ou evento arritmico maior em relação a pacientes com variantes patogênicas no gene de laminina A/C e desmina, modelos estabelecidos de cardiomiopatia arritmogênica, o que demonstra seu potencial arritmogênico. Importante ressaltar, que a presença de disfunção ventricular esquerda não se correlaciona ao maior risco de morte súbita entre os pacientes com a FLNC.^{6,7} Assim, desde 2019 as variantes truncadas da filamina C figuram entre os genes responsáveis pela cardiomiopatia arritmogênica nas diretrizes da Heart Rhythm Society, sendo, inclusive, considerada marcador de alto risco para morte súbita, com recomendação específica de implante de CDI em pacientes com variante identificada e FEVE < 45% como profilaxia primária de morte súbita (classe de recomendação IIa).⁸

Infelizmente, o diagnóstico genético para doenças cardiovasculares hereditárias não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) nem no sistema de saúde suplementar. A rede privada disponibiliza o exame a custos elevados, o que, associado à falta de informação e treinamento em cardiogenômica, resulta na subutilização deste exame. Nesse sentido, projetos como a Rede Nacional de Genômica Cardiovascular (RENOMICA)⁹ são fundamentais na disponibilização da testagem genética

cardiovascular no SUS, lançando luz na investigação das cardiomiopatias hereditárias que, até algum tempo atrás, eram consideradas de etiologia idiopática.

Conclusão

Apresentamos o caso de um paciente com CMD associada a variante c.3937C>T (p.Arg1313*) do gene da filamina C e achados falso-positivos para AC-TTR. A integração de dados clínicos, história familiar e teste genético é fundamental para o correto diagnóstico e avaliação prognóstica do paciente.

Agradecimentos

Agradecemos a participação de todos os autores na construção e condução deste caso desafiador. Suas contribuições foram fundamentais para elucidação diagnóstica.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sousa KKC, Diniz RVZ, Mastrocola F; Obtenção de dados: Sousa KKC, Costa CKRA, Costa BA; Análise e interpretação dos dados: Sousa KKC, Maia FGSS, Costa CKRA, Costa BA; Redação do manuscrito: Sousa KKC, Maia FGSS, Diniz RVZ; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Sousa KKC, Maia FGSS, Mastrocola F.

Potencial Conflito de Interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Begay RL, Craw SL, Sinagra G, Asimaki A, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Filamin C Truncation Mutations are Associated with Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy and Changes in the Cell-Cell Adhesion Structures. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):504-14. doi: 10.1016/j.jacep.2017.12.003.
2. Verdonschot JA, Vanhoutte EK, Claes GRF, den Enden ATJMH, Hoeijmakers JGJ, Hellebrekers DMEI, et al. A Mutation Update for the FLNC Gene in Myopathies and Cardiomyopathies. *Hum Mutat*. 2020;41(6):1091-111. doi: 10.1002/humu.24004.
3. ClinVar [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine (US); 2019 [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>.
4. gnomAD [Internet]. Cambridge: Broad Institute; 2020 [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://gnomad.broadinstitute.org/>.
5. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations are Associated with High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2440-51. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.927.

6. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, Merlo M, Gregorio C, Chen SN, et al. Phenotypic Expression, Natural History, and Risk Stratification of Cardiomyopathy Caused by Filamin C Truncating Variants. *Circulation*. 2021;144(20):1600-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053521.
7. Akhtar MM, Lorenzini M, Pavlou M, Ochoa JP, O'Mahony C, Restrepo-Cordoba MA, et al. Association of Left Ventricular Systolic Dysfunction Among Carriers of Truncating Variants in Filamin C with Frequent Ventricular Arrhythmia and End-Stage Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):891-901. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1106.
8. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
9. Kasai-Brunswick TH, Campos DBP, Braga AA, Silva RTB, Sternick EB, Santos MS, et al. National Network of Cardiovascular Genomics: Implementing Genetic Diagnosis in Cardiology in the Brazilian Unified Health System. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2023;3(1):e20230011. doi: 10.36660/abchf.20230011.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons