

As Múltiplas Faces da Cardiomiopatia por Variantes do Gene da Filamina C (FLNC)

The Multiple Faces of Cardiomyopathy Due to Filamin C Gene Variants (FLNC)

Frank Nunes,¹ Raquel Germer Toja Couto,² Diane Xavier de Avila,^{3,4} Ana Flavia Malheiros Torbey,² Kárla Scarduelli Luciano,⁵ Estevão Lanna Figueiredo,⁶ Evandro Tinoco Mesquita²

Cesar Leite Hospital,¹ Manhuaçu, MG – Brasil

Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antônio Pedro,² Niterói, RJ – Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói,³ Niterói, RJ – Brasil

FACMAR - Univassouras,⁴ Maricá, RJ – Brasil

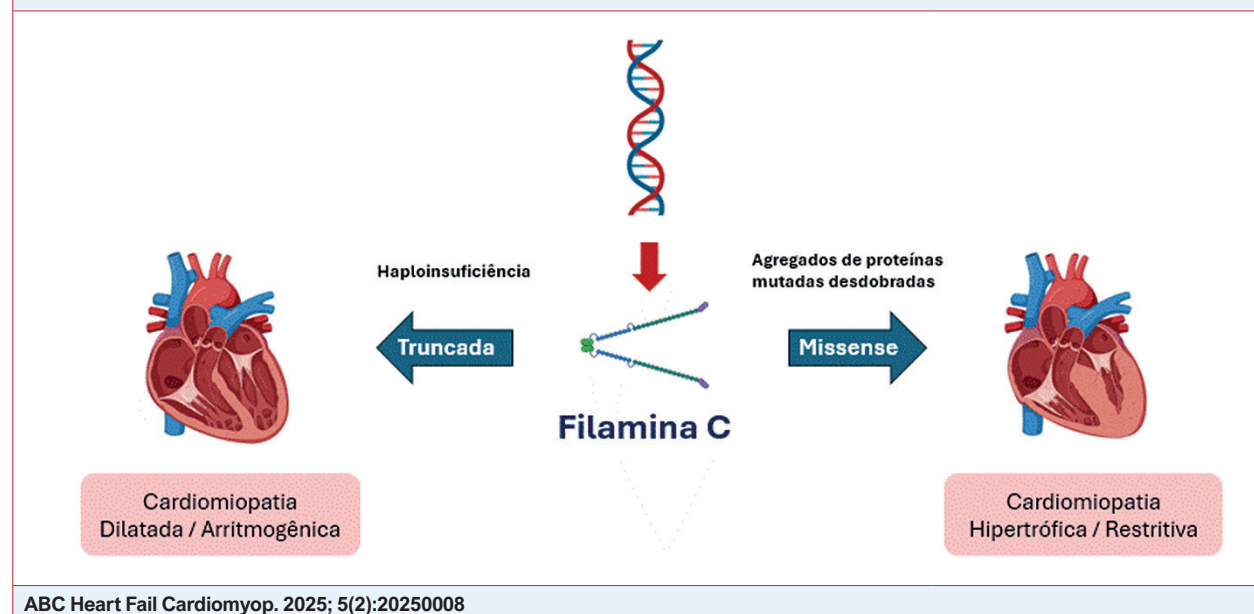
Hospital Regional Hans Dieter Schmidt,⁵ Joinville, SC – Brasil

Instituto Orizonti,⁶ Belo Horizonte, MG – Brasil

Figura Central: As Múltiplas Faces da Cardiomiopatia por Variantes do Gene da Filamina C (FLNC)



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(2):20250008

Variantes truncadas e missense e os diferentes fenótipos da cardiomiopatia por variantes no gene FLNC.

Resumo

A Filamina C é uma proteína essencial para a integridade do sarcômero e do citoesqueleto dos cardiomiócitos. Variantes patogênicas no gene *FLNC* estão associadas a uma ampla gama

de cardiomiopatias, podendo apresentar fenótipos distintos de acordo com o tipo de alteração genética. As variantes *truncadas* estão frequentemente associadas à cardiomiopatia dilatada e arritmogênica, enquanto as variantes *missense* são mais relacionadas às formas hipertrófica e restritiva. Essas diferenças fenotípicas refletem o impacto molecular e estrutural da variante *FLNC* na proteína filamina C, com implicações diretas no manejo clínico. O diagnóstico e a estratificação de risco são desafiantes e exigem uma abordagem multimodal que integre dados clínicos, genéticos e de imagem. A ressonância magnética cardíaca, em especial, é fundamental para a detecção de fibrose miocárdica e para a avaliação prognóstica. Evidências recentes indicam que variantes patogênicas no *FLNC* também podem estar associadas, raramente, a casos de miocardite aguda de apresentação grave, frequentemente acompanhada de arritmias ventriculares malignas e disfunção sistólica. O diagnóstico preciso, o acompanhamento contínuo e o aconselhamento

Palavras-chave

Filaminas; Cardiomiopatias; Morte Súbita Cardíaca

Correspondência: Frank Nunes •

Hospital César Leite – Praça Dr. César Leite, 383. CEP 36900-000, Centro, Manhuaçu, MG – Brasil

E-mail: nunesfk@terra.com.br

Artigo recebido em 19/03/2025, revisado em 17/06/2025, aceito em 19/08/2025

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250008>

familiar são fundamentais para definir a melhor abordagem terapêutica e prognóstica dos pacientes, em especial daqueles com alto risco de morte súbita cardíaca (MSC), permitindo desta forma, intervenções personalizadas e preventivas.

Introdução

As filaminas participam da preservação da estrutura e da arquitetura tridimensional celular. Particularmente a filamina C (FLNC) é expressa nas células estriadas do músculo esquelético e do músculo cardíaco, sendo uma proteína essencial na estabilização do sarcômero e na integridade do citoesqueleto celular ao fazer a ligação entre o filamento de actina a receptores de adesão plasmática na membrana celular.^{1,2} A proteína é codificada pelo gene FLNC, localizado no cromossomo 7. A primeira descrição de uma condição patológica associada a uma variante desse gene foi publicada em 2005, descrevendo membros de uma família alemã com patologia miofibrilar e fraqueza musculoesquelética progressiva.³ Outros 31 pacientes de quatro famílias alemãs, portadores de variantes patogênicas no gene FLNC e fenótipo de miopatia miofibrilar, apresentavam anormalidades cardíacas em um terço dos casos, sugerindo acometimento cardiovascular pela filaminopatia.⁴

O primeiro relato de um fenótipo cardíaco isolado foi em 2014, em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (CMH).⁵ Desde então, outros fenótipos de miocardiopatias (dilatada, arritmogênica e restritiva), associadas a variantes no gene da FLNC, foram descritas, sendo que em alguns portadores ocorre mudança de fenótipo com a evolução natural da doença.⁶⁻⁹

O crescente conhecimento das variantes patogênicas nos genes relacionados às diferentes cardiomiopatias, aliados ao maior acesso aos testes genéticos, reforçam o papel da genética nas doenças miocárdicas. As variantes do gene FLNC estão entre as mais relevantes, pois, além de manifestarem-se

em diferentes fenótipos, podem ter perfil maligno. Este artigo visa revisar a participação da filamina C na estrutura e função do cardiomiócito, as variantes patogênicas em seu gene e patogênese a elas associadas, características típicas nos exames de imagem e estratificação de risco de seus portadores.

Caso Clínico

Mulher, 37 anos, com queixa de palpitações desde a adolescência, diagnosticada inicialmente com extrassístoles ventriculares benignas, sem alterações cardíacas estruturais. Apesar do uso de múltiplas medicações antiarrítmicas, os sintomas persistiram. História familiar: pai com morte súbita (MS) aos 34 anos de idade; avó com MS antes dos 50 anos; irmão de 35 anos apresenta sintomas semelhantes e aos 33 anos de idade apresentou acidente vascular encefálico.

Durante investigação etiológica do quadro de extrassístolia ventricular realizou eletrocardiograma (ECG), que evidenciou ritmo sinusal, baixa voltagem do QRS em derivações periféricas. Ecodopplercardiograma (ECO): hipocinesia difusa com disfunção sistólica com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) por método Teichholz em 39%; Holter de 24 horas com achado de frequentes extrassístoles ventriculares: 4339 isoladas, 112 pares e 2 episódios taquicardia ventricular não sustentada (TVNS); teste ergométrico: episódio de TVNS; ressonância magnética cardíaca (RMC): extensos focos de realce tardio de distribuição mesocárdica e subepicárdica difusa, compatíveis com fibrose de padrão não isquêmico (Figura 1). O PET-CT com FDG-18F afastou a hipótese de sarcoidose ou miocardite em atividade.

Devido à suspeita clínica de miocardiopatia arritmogênica, foi submetida ao sequenciamento genético (NGS) que detectou variante provavelmente patogênica no FLNC em heterozigose: NM_001458.4:c.6663_6664del;p. (Phe2222Trpfs*22).

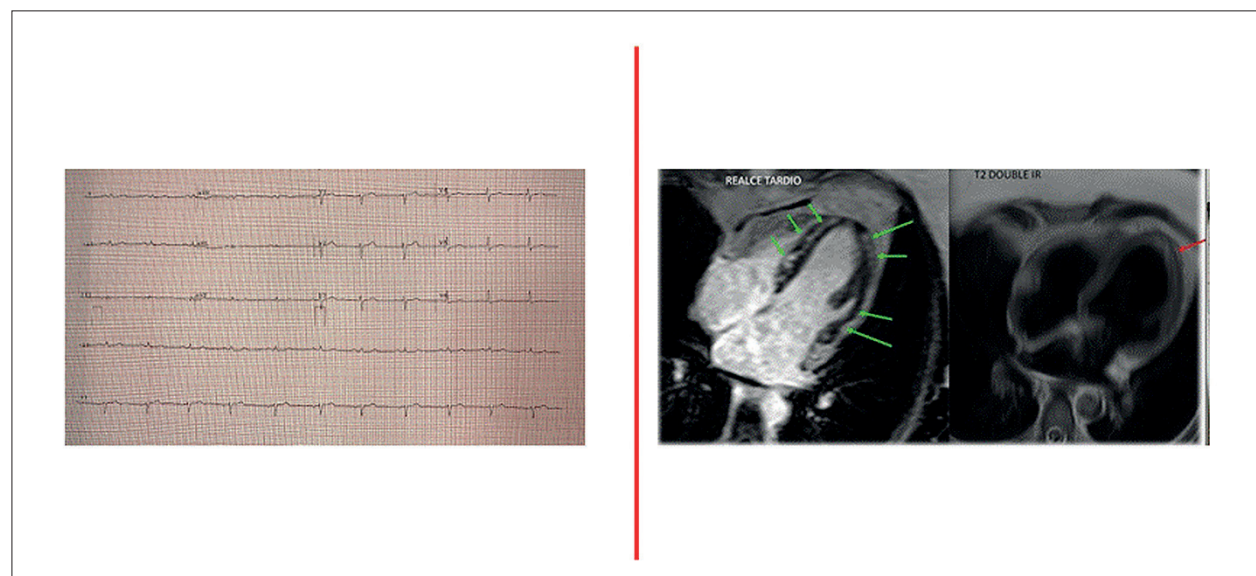


Figura 1 – Eletrocardiograma (baixa voltagem em derivações periféricas) e ressonância cardíaca magnética (setas destacando o realce tardio não isquêmico, mesocárdico).

Após o diagnóstico, seu irmão realizou uma RMC, que revelou fibrose com padrão de distribuição não isquêmica. Holter de 24 horas e teste ergométrico apresentavam extrassístoles ventriculares e episódios de TVNS. Foi submetido à técnica de Sanger, através do rastreio familiar, que confirmou a presença da mesma variante no *FLNC*.

Após o diagnóstico genético ambos os pacientes foram submetidos ao implante do cardiodesfibrilador implantável (CDI) como profilaxia primária para MS.

Aspectos genéticos das variantes FLNC

A *FLNC* é uma proteína estrutural essencial que desempenha papel crucial na manutenção da integridade mecânica e funcional do citoesqueleto dos cardiomiócitos. Codificada pelo gene *FLNC*, localizado no cromossomo 7q32.1, esta proteína é responsável pelo entrelaçamento de filamentos de actina e pela regulação das interações entre proteínas estruturais e sinalizadoras, promovendo a estabilidade do sarcômero e a função muscular coordenada.¹⁰

As variantes patogênicas no gene *FLNC* podem ser classificadas em dois grupos principais: *truncadas* e *missense*. Ambas as classes resultam em alterações funcionais graves na proteína, contribuindo para uma gama de fenótipos clínicos, desde cardiomiopatias hereditárias até doenças musculares esqueléticas.

As variantes *truncadas* incluem variantes *nonsense*, que frequentemente resultam na produção de proteínas encurtadas. Essas variantes associam-se principalmente a cardiomiopatias arritmogênicas e dilatadas. O impacto molecular inclui o comprometimento da organização do citoesqueleto e a ativação de processos apoptóticos no cardiomiócito, levando à disfunção contrátil e remodelamento cardíaco.^{7,11} Um exemplo é a variante p.W2710X leva à perda dos 16 aminoácidos terminais da filamina C, comprometendo sua capacidade de dimerização. Essa deficiência resulta na formação de agregados proteicos contendo a forma anormal da filamina C e outras proteínas do disco Z, caracterizando miopatias miofibrilares.¹² Adicionalmente, variantes *truncadas*, como p.Arg650X e Val2715fs87X, estão associadas a alta penetrância, início precoce dos sintomas e risco elevado de MSC, com idade média de ocorrência de eventos fatais em torno de 42 anos.^{7,13}

As variantes *missense* causam substituições de aminoácidos, mais frequentemente associadas à CMH e a fenótipos sobrepostos, incluindo a cardiomiopatia restritiva. Essas variantes alteram a estrutura tridimensional da proteína, prejudicando sua interação com componentes do citoesqueleto e vias de sinalização celular. Um exemplo é a variante p.A1186V, implicada em cardiomiopatias restritivas de início precoce, frequentemente acompanhadas de insuficiência cardíaca (IC) grave.¹⁴ Estudos mostram que variantes *missense* que afetam o domínio ROD2 da filamina C têm maior probabilidade de gerar agregados proteicos. Esses agregados, compostos por proteínas disfuncionais, ativam vias celulares de estresse, como o sistema ubiquitina-proteassoma e a autofagia, exacerbando a degeneração miofibrilar e contribuindo para um fenótipo clínico mais grave.^{1,15}

Influência da localização e idade

A gravidade das variantes *FLNC* está intimamente ligada à localização específica da variante no gene e à idade do portador. Alterações na extremidade C-terminal da proteína são associadas a fenótipos mais graves, incluindo risco elevado de fibrose cardíaca, dilatação ventricular e arritmias malignas.^{7,16} Enquanto variantes *truncadas* apresentam maior penetrância em adultos de meia-idade, algumas variantes *missense* manifestam-se ainda na infância. Por exemplo, a alteração FLNC-Ile1937Asn causa insuficiência cardíaca terminal em pacientes jovens, com idade média de início dos sintomas de 19 anos.^{16,17}

Impacto molecular e remodelamento cardíaco

No nível molecular, variantes patogênicas no gene *FLNC* desencadeiam desregulação das vias de estresse mecânico e desorganização do sarcômero. Isso leva à fibrose miocárdica progressiva, dilatação ventricular esquerda e eventual perda de função contrátil. A formação de agregados proteicos tóxicos no citoplasma agrava a disfunção celular e aumenta a suscetibilidade a eventos inflamatórios locais.^{16,17}

Os avanços no NGS permitiram identificar variantes de significado clínico incerto (VUS) no gene *FLNC*, especialmente em famílias com histórico de cardiomiopatia. Estudos de correlação genótipo-fenótipo, combinados com análise estrutural da proteína, têm sido fundamentais para a reclassificação de muitas dessas variantes como benignas ou patogênicas.¹

Aspectos clínicos e de imagem das variantes FLNC

Na mitologia romana, o deus Janus, uma divindade de duas faces diferentes simetricamente opostas, representa a dualidade e as transições do universo.¹⁸ De maneira similar, a etiologia molecular, caracterizada pela presença de variantes patogênicas no gene *FLNC* – sejam elas *truncada* ou *missense* –, contribui para uma ampla diversidade fenotípica, abrangendo cardiomiopatias hipertrófica, restritiva, arritmogênica e dilatada, além de possíveis sobreposições entre esses fenótipos.¹⁹ (Figura Central).

Apesar de inicialmente descrita como variante patogênica em portadores de miopatia miofibrilar, descobriu-se que sua associação mais prevalente é com a cardiomiopatia isolada. Entretanto, alguns coortes evidenciam miopatia associada à cardiopatia em alguns clusters de famílias portadoras de variantes da *FLNC*.⁴ Pacientes com miopatia miofibrilar esquelética frequentemente apresentam variantes *missense* e indel, manifestando fraqueza muscular proximal lentamente progressiva de forma isolada ou associada à CMH ou restritiva. Menos frequentemente, variantes *frameshift* e *nonsense* que resultam em proteínas *truncadas* causam cardiomiopatia arritmogênica ou dilatada e desarranjo estrutural miofibrilar com atrofia muscular.²⁰

Eletrocardiograma

As principais anormalidades em portadores de variantes patogênicas do gene *FLNC* são baixa voltagem, alterações da repolarização ventricular e arritmias ventriculares.

Numa coorte de 145 pacientes com cardiopatia associada à FLNC, a prevalência de baixa voltagem ao ECG foi de 37% e inversão de onda T em derivações inferolateral e lateral em 24%.²¹ Houve correlação entre a presença da alteração da repolarização ventricular com risco aumentado para MSC. Outros 167 pacientes consecutivos de variantes *truncadas* de FLNC, 95,7% dos quais estavam em ritmo sinusal, 4,5% apresentavam bloqueio completo de ramo esquerdo, 23,9% inversão anormal de onda T e QRS baixa voltagem em 22,3%.²²

Em um estudo coorte que avaliou a associação entre variantes *truncadas* de FLNC e o risco para cardiomiopatia arritmogênica ou dilatada de alto risco em 28 probandos e 54 parentes, encontrou-se arritmias ventriculares em 82% dos pacientes afetados, principalmente TVNS e extrassístoles ventriculares frequentes (> 500/24h).⁷

FLNC e fenótipos da cardiomiopatia

O conhecimento das múltiplas faces da cardiomiopatia por variantes de FLNC advém principalmente de estudos observacionais de portadores de cardiomiopatias relacionadas a variantes desse gene. Fator comum nesses estudos observacionais é a utilização da RMC como método de imagem.

A RMC tornou-se um pilar indispensável na cardiologia, particularmente no que diz respeito às cardiomiopatias, com implicações para o diagnóstico e prognóstico. A presença, extensão e padrão de distribuição da fibrose miocárdica detectada pelo realce tardio com gadolínio fornecem informações prognósticas independentemente da FEVE. Um padrão comum de distribuição do realce tardio nas cardiomiopatias genéticas é o padrão *ring like*, caracterizado pela presença de realce tardio no meso-epicárdio envolvendo pelo menos três segmentos contíguos no mesmo corte de eixo curto.^{23,24} A cicatriz em *ring like* é considerada uma característica altamente específica da cardiomiopatia arritmogênica do VE e representa um critério diagnóstico relevante no *European Task Force Consensus Report* publicado recentemente.²⁵ Está associada a uma alta taxa de arritmias ventriculares malignas quando comparada a outros padrões de distribuição de LGE e um risco adicional pode ser observado em pacientes que além deste padrão apresentam ECG com ondas Q em parede anterior, alargamento do QRS e ECO com índice de volume diastólico final do VE aumentado.²³ Além disso, sabe-se que o risco particularmente alto de eventos arritmicos malignos na presença de um padrão *ring like* é independente da carga total de realce tardio e da FEVE, estes que seriam fatores de risco comumente utilizados na avaliação prognóstica de outras etiologias.^{23,24}

Embora ainda imprecisos, alguns estudos observacionais tentam estimar a prevalência de variantes de FLNC na população com cardiomiopatias. Em um coorte que avaliou a presença de variantes *truncadas* do gene FLNC em 2877 portadores de cardiopatias hereditárias, a prevalência foi de 3,9%, 3,2% e 2,2% para cardiomiopatia dilatada, arritmogênica e restritiva, respectivamente, e nenhum caso de CMH. Houve alta penetrância (97%) nos pacientes acima de 40 anos de idade que apresentavam como principais sintomas: dispnéia aos esforços e palpitações. A maioria

dos pacientes afetados (probandos e parentes portadores de variantes *truncadas*) apresentava dilatação ventricular, FEVE < 55% e realce tardio principalmente em região epicárdica do ventrículo esquerdo (VE) à RMC. Esse fenótipo associou-se a um alto potencial para arritmias malignas, com 40 MSC em 21 das 28 famílias analisadas. Alterações estruturais no ventrículo direito (VD) ocorreram na minoria dos casos. Desses, todos também possuíam acometimento do VE. Nenhum paciente apresentou miopatia esquelética clinicamente relevante.⁷

Em outra coorte de 1150 pacientes, que avaliou a prevalência de variantes patogênicas da FLNC e sua correlação genótipo-fenótipo em diferentes cardiomiopatias, observou-se 1,3% em pacientes com fenótipo hipertrófico, 3% em dilatados e 8% em restritivos. Portadores de variantes *truncadas* exibiam exclusivamente o fenótipo dilatado, enquanto variantes *missense* estavam associadas ao fenótipo hipertrófico. Em nenhum dos casos houve manifestação de miopatia esquelética.²⁶ De fato, à luz da evidência atual, o fenótipo hipertrófico é infrequente em portadores de variantes de FLNC, e na maioria desses casos a apresentação é com sintomas leves, formas não graves e penetrância incompleta.²⁷

Uma publicação de análise combinada de dados individuais de 145 pacientes com cardiomiopatia arritmogênica e/ou dilatada associada à FLNC avaliou o perfil clínico e os fatores relacionados a risco de MSC.²¹ Os principais achados desse estudo foram: (1) predomínio de cardiomiopatia arritmogênica do VE (67%), mas formas de dominância do VD também foram encontradas; (2) a maioria dos portadores (75%) apresentavam realce tardio sugestivo de fibrose miocárdica padrão não-iskêmico à RMC; (3) MSC ocorreu em 19% (28/145) dos indivíduos e associou-se à presença de alterações da repolarização em derivações inferolateral/lateral no ECG e realce tardio/fibrose miocárdica no VE; (4) extrassístoles ventriculares frequentes, dilatação do VE e FEVE < 35% não se associaram ao desfecho MSC.

Outro estudo observacional validou a ausência de correlação entre FEVE e risco de eventos arritmicos graves. Nele, a frequência de arritmias ventriculares malignas (MSC, MSC abortada, choque por CDI e taquicardia ventricular sustentada) foi semelhante entre pacientes com disfunção leve a moderada do VE e aqueles com FEVE ≤ 35%, conforme avaliação ecocardiográfica.²²

Um resumo dos principais achados desses coortes retrospectivos é apresentado na tabela 1.

Outra importante utilidade da RMC é no diagnóstico diferencial entre cardiomiopatias genéticas que podem apresentar padrões diferentes de distribuição de realce tardio. A Figura 2 descreve o padrão de distribuição do realce tardio de algumas das principais variantes relacionadas a cardiomiopatias genéticas.²⁸⁻³¹

Um estudo coorte comparou o papel da RMC em portadores de variantes *truncadas* de FLNC e titina (TTN), duas das principais causas de cardiomiopatia genética em pacientes com fenótipo dilatado e arritmogênico.³² A frequência e a extensão da fibrose miocárdica, avaliada através da técnica de realce tardio, foi significativamente maior em portadores de variantes de FLNC do que em portadores de variantes da TTN. Houve diferença também

Tabela 1 – Resumo dos principais estudos coortes de variantes de FLNC

Estudo	Objetivo do estudo	Amostra	Principais achados
Ortiz-Genga et al. ⁷ (2016)	Avaliar a associação de variantes truncadas de FLNC com fenótipo de CMPA ou CMPD de alto risco	2877 portadores de cardiopatias hereditárias	vtFLNC em 3,9% dos portadores de CMPD, 3,2% de CMPA, 2,2% de CMPR. MSC em 40 indivíduos de 21 das 28 famílias analisadas com vtFLNC
Gómez et al. ²⁷ (2017)	Avaliar a prevalência de variantes de FLNC em uma amostra de portadores de CMH	448 portadores de CMH e 450 controles saudáveis	Grupo CMH x controle (3,1 x 0,2%) p= 0,007 Grupo CMH: 20 variantes em 22 pacientes (19 missense; 1 nonsense sendo 6 PP, 10 VSI) Grupo controle: 1 variante missense
Ader et al. ²⁶ (2019)	Avaliar a prevalência de variante de FLNC em uma amostra de pacientes com cardiomiopatias	1150 pacientes com cardiomiopatias de diferentes fenótipos	Variantes de FLNC em 1,3% dos pacientes com CMH, 3% de CMPD e 8% de CMPR
Akhtar et al. ²² (2021)	Avaliar os fatores de risco associados a eventos adversos graves em portadores de vtFLNC	167 portadores de vtFLNC	Risco aumentado de eventos adversos graves em probandos, presença de realce tardio em RMC e redução de FEVE > 10% em relação à FEVE de 50%
Celeghin et al. ²¹ (2021)	Avaliar os fatores de risco associados a MSC em portadores de variantes de FLNC	145 pacientes com CMPD e CMPA relacionadas a variantes em FLNC	Risco aumentado associado a alterações da repolarização em derivações inferolateral/lateral no ECG e realce tardio/fibrose miocárdica no VE

FLNC: *filamina C*; CMPA: *cardiomiopatia arritmogênica*; CMPD: *cardiomiopatia dilatada*; vtFLNC: *variantes truncadas de FLNC*; CMH: *cardiomiopatia hipertrófica*; PP: *provavelmente patogênica*; VSI: *variante de significado indeterminado*; CMPR: *cardiomiopatia restritiva*; RMC: *ressonância magnética cardíaca*; FEVE: *fração de ejeção do ventrículo esquerdo*; MSC: *morte súbita cardíaca*; ECG: *eletrocardiograma*; VE: *ventrículo esquerdo*.



Figura 2 – Diferenças nos achados à ressonância magnética cardíaca das cardiomiopatias genéticas. FLNC: Filamina C; TTN: Titina, LMNA: Lamina A/C; DSP: Desmoplauquina.

em relação à localização da área de fibrose. Nos portadores de variantes de *FLNC* houve predomínio não-isquêmico, ou seja, epicárdico, mesocárdico ou combinação de ambos, na região inferior e lateral do VE, enquanto em portadores de *TTN*, o septo interventricular foi a região mais acometida. O padrão de distribuição *ring-like* foi encontrado em 84% no grupo *FLNC* e somente em um paciente com variante truncada de *TTN*, sendo dessa forma, uma ferramenta útil na diferenciação entre ambas. O padrão fenotípico de realce tardio em *ring-like* associa-se a um maior risco de arritmias ventriculares malignas e MSC.^{23,24}

FLNC e miocardite

Miocardite é uma doença inflamatória do coração de etiologia infecciosa ou não infecciosa como induzida por hipersensibilidade a medicamentos, doença autoimune ou imune-mediada relacionada a vacinas. Apresenta quadro clínico heterogêneo, variando desde apresentação assintomática/oligosintomática a quadro de choque séptico ou MS.^{33,34} Evidências recentes sugerem que uma maior suscetibilidade de manifestar miocardite após exposição a fatores externos e a heterogeneidade da apresentação clínica podem depender de uma predisposição genética.

Variantes patogênicas/provavelmente patogênicas dos genes *TTN* e *DSP* tem sido identificadas como as mais prevalentes em séries de casos de pacientes acometidos por miocardite aguda.^{35,36} Variantes truncadas de *FLNC* também tem sido descritas em geralmente relacionadas a formas graves manifestando com arritmias ventriculares malignas, alteração da função sistólica ventricular esquerda ou biventricular e MSC.³⁷⁻³⁹

Parece também haver uma correlação com maior gravidade em portadores de variantes genéticas que apresentam miocardite aguda quando comparado a indivíduos não-portadores de variantes genéticas que apresentam o quadro inflamatório miocárdico agudo, com uma maior prevalência de IC aguda, FEVE reduzida e arritmias ventriculares malignas.^{35,39} Dessa forma, pacientes com miocardite aguda grave ou recorrente, ou com histórico familiar de cardiomiopatia não isquêmica ou MS em jovens, devem ser investigados quanto à presença de cardiomiopatia genética associada.^{33-35,40}

FLNC e prolapso da valva mitral

Prolapso da valva mitral (PVM) é historicamente considerada uma entidade benigna, sendo a anormalidade valvar mais comum. Recentemente, um pequeno subgrupo de uma forma arritmogênica dessa anormalidade chama a atenção pelo risco de arritmias ventriculares e MSC em seus portadores.⁴¹ Em um estudo de relato de caso com segregação familiar de parentes com fenótipo similar, através de teste genético com análise de exoma, identificou-se nessa família uma nova variante truncada relacionada ao gene *FLNC* (p.Trp34*-*FLNC*).⁴² Os pacientes afetados apresentavam prolapso de ambas as cúspides, disjunção anular mitral, arritmias ventriculares frequentes e complexas e aumento leve a moderado do VE. Apesar de ser relato único na literatura, levanta-se a possibilidade

para estudos futuros que possam consolidar a associação, em alguns casos, de ambas as entidades: a manifestação cardíaca por variante patogênica em *FLNC* e a Síndrome do PVM Arritmogênico.

Estratificação de risco dos portadores de FLNC

A MSC é frequentemente relatada em portadores de *FLNC*, especialmente com variantes truncadas, podendo ser a apresentação inicial em 5% dos casos ou vista durante o seguimento clínico em 15% dos pacientes.²¹ Embora a FEVE $\leq 35\%$ seja um marcador de risco independente de morte cardíaca e morte por todas as causas em diversas cardiomiopatias, algumas etiologias genéticas, dentre elas variantes da *FLNC* conferem um risco maior de MSC, independentemente do valor da FEVE, sugerindo que fatores de risco adicionais devam ser levados em consideração ao decidir sobre a indicação de CDI.^{8,22} A Diretriz da *European Society of Cardiology* sobre manuseio de cardiomiopatias de 2023 endossa essa conduta com uma recomendação IIa, nível de evidência C para que o implante de CDI deva ser considerado para prevenção primária de MSC em portadores de cardiomiopatia dilatada com FEVE $\geq 35\%$ e genótipo de variantes truncadas de *FLNC* quando na presença dos seguintes fatores de risco adicionais para MSC: realce tardio em RMC e FEVE $< 45\%$.⁴³

Dentre os critérios clínicos descritos como preditores de risco para MSC em pacientes com variantes truncadas em *FLNC*, o probando apresenta maior risco quando comparado aos familiares diagnosticados, além da presença da história familiar de MSC ser um importante preditor de eventos.⁸

O ECG com características que podem ser úteis na suspeita diagnóstica, também auxilia na avaliação de risco para MSC quando presente baixas voltagens de QRS de V_1-V_3 e inversão de onda T em derivações inferolateral/lateral, possivelmente correlacionando-se a cicatrizes miocárdicas.^{21,22} Além disso, a presença de TVNS e alta densidade de extrassístoles ventriculares, que podem ser reflexo de instabilidade elétrica e também ajudam a orientar o implante de CDI.^{8,21}

A RMC com realce tardio é a principal modalidade de imagem para estratificação de risco, pois fornece confirmação da presença de fibrose miocárdica, descreve a extensão e o padrão de sua distribuição da cicatriz. O padrão fenotípico de realce tardio em *ring-like* está relacionado com maior risco de arritmias ventriculares malignas e MSC, sendo um importante achado de valor prognóstico.^{21,23,24}

Portanto, mesmo com FEVE preservada, esses fatores descritos devem ser considerados em conjunto para determinar o risco individual de eventos adversos.^{21,22} Os pacientes com variantes no gene *FLNC* devem ser estratificados e monitorados, como por exemplo, para indicação de profilaxia primária e seguimento adequado preventivo. (Tabela 2).

Conclusão

As variantes no gene *FLNC* representam um desafio clínico e diagnóstico devido à sua ampla heterogeneidade

Tabela 2 – Fatores de risco para morte súbita cardíaca em portadores de variantes patogênicas de *FLNC*

	Risco	Ação
Tipo de variante	Variante <i>truncada</i> em <i>FLNC</i> está associada a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo esquerdo e risco elevado de arritmias ventriculares.	Avaliação genética e aconselhamento
História familiar	MSC precoce	Rastreio familiar e monitoramento
Fenótipo	Arritmogênica ou dilatada, frequentemente com disfunção ventricular esquerda	Ecocardiograma transtorácico. Ressonância magnética do coração em repouso com padrão <i>ring-like</i> de distribuição
Arritmias	Fibrilação ventricular ou TVS documentada.	Holter ou dispositivos implantáveis. Estudo eletrofisiológico se necessário.
Eletrocardiograma	Anormalidades como onda T invertida, alterações de repolarização em derivações inferolateral e lateral, baixa voltagem, ou bloqueios de ramo. Extrassístoles ventriculares em alta incidência.	ECG periódico
Síncope	Síncope inexplicada pode indicar alto risco	Estudo eletrofisiológico
Disfunção ventricular	FEVE reduzida implica alto risco MSC	Considerar CDI
Fibrose miocárdica	Fibrose implica alto risco	RMC e monitoramento do realce tardio, considerar CDI
Exercício	Alta intensidade implica alto risco	Restrição de atividade física competitiva
Dispneia	Presença de insuficiência cardíaca	Manejo clínico otimizado e acompanhamento regular

FLNC: filamina C; *MSC*: Morte súbita; *TVS*: taquicardia ventricular sustentada; *FEVE*: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; *ECG*: eletrocardiograma; *RMC*: ressonância magnética cardíaca; *CDI*: cardiodesfibrilador implantável.

fenotípica e ao risco elevado de MSC, mesmo em pacientes com fração de ejeção preservada. A identificação precoce dessas variantes, aliada a ferramentas avançadas de imagem e testes genéticos, é crucial para a estratificação de risco e a implementação de estratégias preventivas. O manejo deve ser integrado, considerando aspectos clínicos, genéticos e estruturais, para otimizar a prevenção de eventos fatais e melhorar a qualidade de vida dos portadores.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Nunes F, Couto RGT, Avila DX, Torbey AFM, Luciano KS, Figueiredo EL, Mesquita ET.

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

- Verdonschot JA, Vanhoutte EK, Claes GRF, Helderma-van den Enden ATJM, Hoeijmakers JGJ, Hellebrekers DMEL, 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.
- Zhou AX, Hartwig JH, Akyürek LM. Filamins in Cell Signaling, Transcription and Organ Development. *Trends Cell Biol.* 2010;20(2):113-23. doi: 10.1016/j.tcb.2009.12.001.
- Vorgerd M, van der Ven PF, Bruchertseifer V, Löwe T, Kley RA, Schröder R, et al. A Mutation in the Dimerization Domain of Filamin c Causes a Novel Type of Autosomal Dominant Myofibrillar Myopathy. *Am J Hum Genet.* 2005;77(2):297-304. doi: 10.1086/431959.
- Kley RA, Hellenbroich Y, van der Ven PF, Fürst DO, Huebner A, Bruchertseifer V, et al. Clinical and Morphological Phenotype of the Filamin Myopathy: A Study of 31 German Patients. *Brain.* 2007;130(Pt 12):3250-64. doi: 10.1093/brain/awm271.

5. Valdés-Mas R, Gutiérrez-Fernández A, Gómez J, Coto E, Astudillo A, Puente DA, et al. Mutations in Filamin C Cause a New Form of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2014;5:5326. doi: 10.1038/ncomms6326.
6. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):304-18. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.027.
7. 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.
8. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, Merlo M, Gregorio C, Nee Chen S, 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.
9. Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, Greenway SC, Brundler MA, Yu W, et al. Mutations in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016;37(3):269-79. doi: 10.1002/humu.22942.
10. Razinia Z, Mäkelä T, Yläne J, Calderwood DA. Filamins in Mechanosensing and Signaling. *Annu Rev Biophys*. 2012;41:227-46. doi: 10.1146/annurev-biophys-050511-102252.
11. Begay RL, Graw 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.
12. Schuld J, Orfanos Z, Chevessier F, Eggers B, Heil L, Uszkoreit J, et al. Homozygous Expression of the Myofibrillar Myopathy-Associated p.W2710X Filamin C Variant Reveals Major Pathomechanisms of Sarcomeric Lesion Formation. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):154. doi: 10.1186/s40478-020-01001-9.
13. Tomer O, Horowitz-Cederboim S, Rivkin D, Meiner V, Gollob MH, Zwas DR, et al. Variable Clinical Expression of a Novel FLNC Truncating Variant in a Large Family. *Int J Cardiol*. 2024;401:131849. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.131849.
14. Kiselev A, Vaz R, Knyazeva A, Khudiakov A, Tarnovskaya S, Liu J, et al. De Novo Mutations in FLNC Leading to Early-Onset Restrictive Cardiomyopathy and Congenital Myopathy. *Hum Mutat*. 2018;39(9):1161-72. doi: 10.1002/humu.23559.
15. Kley RA, Serdaroglu-Ofizer P, Leber Y, Odgerel Z, van der Ven PF, Olivé M, et al. Pathophysiology of Protein Aggregation and Extended Phenotyping in Filaminopathy. *Brain*. 2012;135(Pt 9):2642-60. doi: 10.1093/brain/aww200.
16. Gaudreault N, Ruel LJ, Henry C, Schleit J, Lagüe P, Champagne J, et al. Novel Filamin C (FLNC) Variant Causes a Severe Form of Familial Mixed Hypertrophic-Restrictive Cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2023;191(6):1508-17. doi: 10.1002/ajmg.a.63169.
17. Muravyev A, Vershinina T, Tesner P, Sjöberg G, Fomicheva Y, Čajbiková NN, et al. Rare Clinical Phenotype of Filaminopathy Presenting as Restrictive Cardiomyopathy and Myopathy in Childhood. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):358. doi: 10.1186/s13023-022-02477-5.
18. McCarthy JJ. Janus: The God of Multiple Perspectives. *Am J Psychiatry*. 1979;136(7):992-3. doi: 10.1176/ajp.136.7.992c.
19. Eden M, Frey N. Cardiac Filaminopathies: Illuminating the Divergent Role of Filamin C Mutations in Human Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021;10(4):577. doi: 10.3390/jcm10040577.
20. Goliusova DV, Sharikova MY, Lavrenteva KA, Lebedeva OS, Muranova LK, Gusev NB, et al. Role of Filamin C in Muscle Cells. *Biochemistry*. 2024;89(9):1546-57. doi: 10.1134/S0006297924090025.
21. Celeghin R, Cipriani A, Bariani R, Marinas MB, Cason M, Bevilacqua M, et al. Filamin-C Variant-Associated Cardiomyopathy: A Pooled Analysis of Individual Patient Data to Evaluate the Clinical Profile and Risk of Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm*. 2022;19(2):235-43. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.09.029.
22. 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.
23. Muser D, Nucifora G, Muser D, Nucifora G, Pieroni M, Castro SA, et al. Prognostic Value of Nonischemic Ringlike Left Ventricular Scar in Patients with Apparently Idiopathic Nonsustained Ventricular Arrhythmias. *Circulation*. 2021;143(14):1359-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047640.
24. Parisi V, Graziosi M, Lopes LR, De Luca A, Pasquale F, Tini G, et al. Arrhythmic Risk Stratification in Patients with Left Ventricular Ring-Like Scar. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;zwae353. doi: 10.1093/eurjpc/zwae353.
25. Corrado D, Anastakis A, Basso C, Bauce B, Blomström-Lundqvist C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Proposed Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy: European Task Force Consensus Report. *Int J Cardiol*. 2024;395:131447. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131447.
26. Ader F, De Groote P, Réant P, Rooryck-Thambo C, Dupin-Deguine D, Rambaud C, et al. FLNC Pathogenic Variants in Patients with Cardiomyopathies: Prevalence and Genotype-Phenotype Correlations. *Clin Genet*. 2019;96(4):317-29. doi: 10.1111/cge.13594.
27. Gómez J, Lorca R, Reguero JR, Morís C, Martín M, Tranche S, et al. Screening of the Filamin C Gene in a Large Cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2):e001584. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001584.
28. Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G, et al. Dilated Cardiomyopathy and Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: A Comprehensive Genotype-Imaging Phenotype Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(3):326-36. doi: 10.1093/ehjci/jez188.
29. Del Franco A, Ruggieri R, Pieroni M, Ciabatti M, Zocchi C, Biagioni G, et al. Atlas of Regional Left Ventricular Scar in Nonischemic Cardiomyopathies: Substrates and Etiologies. *JACC Adv*. 2024;3(10):101214. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101214.
30. Frutos F, Ochoa JP, Fernández AI, Gallego-Delgado M, Navarro-Peñalver M, Casas G, et al. Late Gadolinium Enhancement Distribution Patterns in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;25(1):75-85. doi: 10.1093/ehjci/jead184.
31. Antonopoulos AS, Xintarakou A, Protonotarios A, Lazaros G, Miliou A, Tsioufis K, et al. Imagenetics for Precision Medicine in Dilated Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2024;17(2):e004301. doi: 10.1161/CIRCGEN.123.004301.
32. Jacobs J, van Aelst L, Breckpot J, Corveleyn A, Kuiperi C, Dupont M, et al. Tools to Differentiate between Filamin C and Titin Truncating Variant Carriers: Value of MRI. *Eur J Hum Genet*. 2023;31(11):1323-32. doi: 10.1038/s41431-023-01357-1.
33. McKenna WJ, Caforio ALP. Myocardial Inflammation and Sudden Death in the Inherited Cardiomyopathies. *Can J Cardiol*. 2022;38(4):427-38. doi: 10.1016/j.cjca.2022.01.004.
34. Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT, Aggarwal NR, Basso C, Bhave NM, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Strategies and Criteria for the Diagnosis and Management of Myocarditis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(4):391-431. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.080.
35. Monda E, Bakalakis A, Cannie D, O'Mahony C, Syrris P, Kaski JP, et al. Prevalence of Pathogenic Variants in Cardiomyopathy-Associated Genes in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2024;12(6):1101-11. doi: 10.1016/j.jchf.2024.02.012.
36. Kontorovich AR, Patel N, Moscati A, Richter F, Peter I, Purevjav E, et al. Myopathic Cardiac Genotypes Increase Risk for Myocarditis. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(7):584-92. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.06.001.
37. Vrettos A, Demetriades P, Ortiz M, Domínguez F, García-Pavía P, Suárez-Mier MP, et al. Pathogenic Truncating Filamin C Mutations Presenting as Acute

- Myocarditis: A Case Series with Insights from Cardiac Magnetic Resonance and Histological Analysis. *Eur Heart J Case Rep.* 2024;8(3):ytæ111. doi: 10.1093/ehjcr/ytæ111.
38. Tiron C, Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Alcalde M, Loma-Osorio P, Zamora E, et al. Prevalence of Pathogenic Variants in Cardiomyopathy-Associated Genes in Myocarditis. *Circ Genom Precis Med.* 2022;15(3):e003408. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003408.
39. Artico J, Merlo M, Delcaro G, Cannatà A, Gentile P, De Angelis G, et al. Lymphocytic Myocarditis: A Genetically Predisposed Disease? *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(24):3098-100. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.048.
40. Baggio C, Gagno G, Porcari A, Paldino A, Artico J, Castrichini M, et al. Myocarditis: Which Role for Genetics? *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(6):58. doi: 10.1007/s11886-021-01492-5.
41. Essayagh B, Sabbag A, El-Am E, Cavalcante JL, Michelena HI, Enriquez-Sarano M. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction: Pathophysiology, Risk Stratification, and Management. *Eur Heart J.* 2023;44(33):3121-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehad491.
42. Bains S, Tester DJ, Asirvatham SJ, Noseworthy PA, Ackerman MJ, Giudicessi JR. A Novel Truncating Variant in FLNC-Encoded Filamin C May Serve as a Proarrhythmic Genetic Substrate for Arrhythmogenic Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(5):906-13. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.11.028.
43. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.



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