

## Cardiomiopatias Genéticas: Uma Visão Geral das Principais Mutações Patogênicas Associadas

*Genetic Cardiomyopathies: An Overview of the Main Associated Pathogenic Mutations*

Flavia Misawa Hama,<sup>1</sup> Edson Gabriel Rocha,<sup>1</sup> Estela Azeka<sup>2</sup>

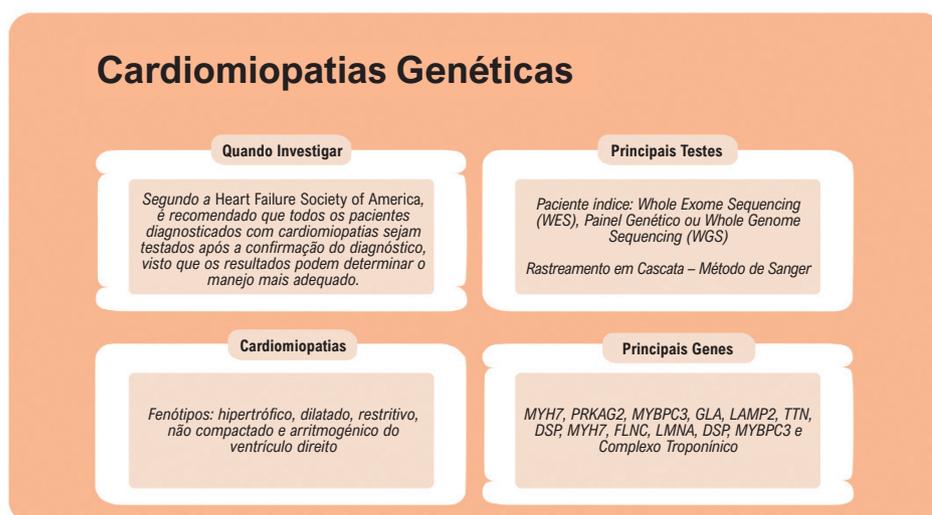
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP),<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

**Figura Central:** Cardiomiopatias Genéticas: Uma Visão Geral das Principais Mutações Patogênicas Associadas



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(2):e20240052

### Resumo

As cardiomiopatias são condições patológicas associadas a disfunção progressiva dos cardiomiócitos, sendo exclusivas nas quais outras enfermidades concomitantes possam justificar tal progressão. Suas apresentações podem evoluir com diversos fenótipos, sendo os principais: hipertrófico, dilatado, restritivo, não compactado e arritmogênicos do ventrículo direito (Tabela 1).

### Palavras-chave

Cardiomiopatias; Cardiomiopatia Dilatada; Cardiomiopatia Hipertrófica; Genética

**Correspondência:** Flavia Misawa Hama •

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Arnaldo,

455. CEP 01246-903, Cerqueira César, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: flavia.hama@fm.usp.br

Artigo recebido em 04/09/2024, revisado em 15/12/2024, aceito em 14/02/2025

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abchf.20240052>

Relativo à importância acerca do tema, destaca-se que de 30 a 50% das cardiomiopatias dilatadas e hipertróficas possuem origem genética, de forma que a avaliação destas etiologias se tornou uma ferramenta essencial no manejo desses pacientes. No intuito de abordar o risco de transmissão genética e a probabilidade de manifestação fenotípica em diferentes gerações familiares, é fundamental reconhecer e classificar a forma de herança e tipo de mutação de cada gene associado à cardiomiopatia estrutural analisada. Além disso, determinar a proteína estrutural acometida, facilita a compreensão do fenômeno fisiopatológico e do fenótipo manifestado pelo portador da variante.

Considerando o advento crescente da abordagem genética das cardiomiopatias, a *Heart Failure Society of America* em colaboração com o *American College of Medical Genetics and Genomics* elaborou um guia para investigação e seguimento destes casos. Apesar disso, neste estudo o momento de solicitar os testes genéticos não foi avaliado. Recomendando-se que os testes sejam solicitados em qualquer momento após a confirmação do diagnóstico, visto que o resultado desses pode contribuir na orientação do seguimento mais adequado.

Apesar da infinidade de variantes existentes relacionadas a cardiomiopatias genéticas, algumas são de maior interesse clínico por seu impacto em estratificação de risco e interesse em rastreamento familiar, são elas: MYH7, PRKAG2, MYBPC3, GLA, LAMP2, TTN, DSP, MYH7, FLNC, LMNA, DSP, MYBPC3 e Complexo de Troponina (Tabela 2).

Reconhecendo as principais mutações associadas às cardiomiopatias e os fenótipos a ela relacionados, é possível realizar uma medicina mais individualizada com intervenções precoces e estratificação de risco. Dessa maneira, a avaliação genética dos pacientes diagnosticados com cardiomiopatias estruturais é fundamental para o rastreamento de familiares e para o manejo específico mais vantajoso, o qual pode alterar de acordo com a mutação identificada.

## Introdução

As Cardiomiopatias são condições patológicas associadas à disfunção progressiva dos cardiomiócitos, ausentes outras doenças que justifiquem o quadro, como doença arterial coronariana, hipertensão, doenças valvares ou malformações congênitas. As cardiomiopatias podem desencadear múltiplos fenótipos, de acordo com sua etiologia, sendo os principais: hipertróficos, dilatados, restritivos, não compactados e arritmogênicos do ventrículo direito. Nota-se que de 30 a 50% das cardiomiopatias dilatadas e hipertróficas são de origens genéticas.<sup>1</sup>

Do ponto de vista classificatório, podem ser autossômicas dominantes, recessivas ou ligadas ao X e se relacionarem a variantes únicas ou múltiplas nas quais proteínas anômalas são incorporadas ou ocorrem deleções, inserções ou substituições de nucleotídeos, os quais prejudicam a atividade de proteínas sarcoméricas, do disco Z ou de moduladores intracelulares de cálcio.

Segundo a *Heart Failure Society of America*, é recomendado que os testes genéticos sejam solicitados em qualquer momento após o diagnóstico da cardiomiopatia. Sendo realizada uma abordagem sistemática, com avaliação da história familiar, fenótipo e rastreamento de familiares em risco.<sup>2</sup> Dessa maneira, busca-se validar o diagnóstico, solicitar o teste genético mais adequado (*Whole Exome Sequencing* (WES), Painel genético ou *Whole Genome Sequencing* (WGS)) e classificar a variante com base nos critérios propostos pela *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG).<sup>3</sup>

Conforme as diretrizes da *American College of Cardiology*, em caso de resultado positivo – variante patogênica, possivelmente patogênica – deve-se prosseguir com o rastreamento em cascata,<sup>4</sup> por meio do estudo de co-segregação e rastreio genético de familiares pelo Método de Sanger.<sup>5</sup>

## Métodos

Para a realização desta revisão sistemática, foi realizada uma busca abrangente nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed e OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), com o objetivo de identificar artigos relevantes para o tema em questão.

A pesquisa na PubMed foi realizada utilizando combinações de palavras-chave relacionadas ao tema, utilizando operadores

booleanos (“AND”, “OR”, “NOT”) para refinar os resultados. As palavras-chave selecionadas foram “*cardiomyopathy*”, “*hypertrophic*”, “*dilated*”, “*genetic*” e o gene em questão. A busca no OMIM foi conduzida usando os números de identificação (MIM) e palavras-chave associadas às doenças ou síndromes de interesse. A base de dados OMIM foi consultada para garantir uma cobertura completa das doenças genéticas e suas respectivas manifestações clínicas.

Foram incluídos artigos publicados em inglês ou português que tratassem das alterações associadas com a mutação, com ênfase em relatos de caso, estudos clínicos, genéticos e moleculares associados à cardiomiopatia.

Após a execução das buscas, os artigos foram selecionados com base nos títulos e resumos. Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados integralmente para verificar a qualidade e relevância das informações. A síntese dos dados foi realizada de maneira qualitativa, resumindo os principais achados de cada estudo.

A principal limitação deste estudo foi a restrição a publicações em inglês e português, o que pode ter resultado na exclusão de estudos relevantes publicados em outros idiomas.

### ALPK3

O gene ALPK3 é responsável pela codificação de uma alfa-proteinoquinase, proteína responsável pelo processo de diferenciação dos cardiomiócitos, atuando como regulador dos fatores de transcrição cardíacos. Variantes com perda de função nesse gene estão relacionadas com o desenvolvimento precoce de cardiomiopatia hipertrófica.<sup>6</sup> Estudos demonstram que variantes homozigóticas levam ao desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada (CMD) na infância com progressão posterior para o fenótipo hipertrófico.<sup>7</sup> Apesar de seu caráter tipicamente recessivo, foi demonstrado que variantes heterozigóticas em ALPK3 também estão associadas ao desenvolvimento da doença, com casos caracterizados por cardiomiopatia hipertrófica de início tardio.<sup>8</sup>

Apresentações sindrômicas são possíveis, com a associação de alterações musculoesqueléticas tais como dismorfismos faciais, anormalidades esqueléticas e *pectus excavatum*. O desenvolvimento do fenótipo pode ocorrer da infância até a quarta década de vida com progressão gradual da doença.<sup>9</sup>

### BAG3

A *BCL2-associated Athanogene 3* (BAG3) faz parte de uma família de proteínas que regulam as chaperonas da família Hsp70, auxiliando no dobramento e transporte de outras proteínas.<sup>10</sup> Dessa maneira, os impactos de variantes de BAG3 estão relacionados a alterações de sua expressão, considerando que no tecido cardíaco normal sua expressividade é alta.<sup>11</sup>

Entre as associações patológicas das variantes desse gene, a CMD foi correlacionada a uma herança autossômica dominante, na qual foram identificadas variação do número de cópias e deleções em membros afetados.<sup>12</sup> Relativo às manifestações nos probandos avaliados, o resultado foi variado. A idade de diagnóstico da CMD foi de 21 a 64 anos e a gravidade foi alta em aproximadamente metade dos pacientes (necessidade de transplante ou insuficiência

cardíaca (IC) grave), enquanto nos demais a doença foi mínima ou ausente.<sup>12</sup>

Entre as teorias para a fisiopatologia de doenças causadas pelas variantes de BAG3, estão o prejuízo da ligação entre proteínas essenciais para a integridade e funcionalidade das células, como Bcl-2 que tem como função inibir a morte celular por apoptose. Outra teoria é que a ligação entre BAG3 e Hsc70 seria necessária para manter a integridade miofibrilar cardíaca durante a atividade contrátil cardíaca.<sup>13</sup>

### Complexo Troponínico

O complexo troponínico é composto por três subunidades (TnC, TnI e TnT) que, junto ao cálcio, medeiam a contração muscular. Alterações em genes relacionados a esse complexo estão associadas ao desenvolvimento de cardiomiopatia hipertrófica, restritiva e dilatada. O mecanismo fisiopatológico está relacionado à alteração na sensibilidade ao cálcio no processo de contração e relaxamento muscular.<sup>14</sup>

Mutações na troponina C (TNNC1) estão associadas ao desenvolvimento de CMD e hipertrófica.<sup>15</sup> Por sua vez, variantes na troponina T (TNNT2) estão associadas a CMD, restritiva, hipertrófica familiar e não compactação de ventrículo esquerdo (VE).<sup>16</sup> Alterações na troponina I (TNNI3), por fim, estão associadas ao desenvolvimento de CMD, restritiva familiar e hipertrófica.<sup>17</sup>

### DSP

Os desmossomos são as junções intracelulares mais comuns nas células epiteliais dos vertebrados, sendo essenciais para a resistência e resiliência dos tecidos durante a tração. Entre as proteínas formadoras desta unidade, a desmoplaquina atua como um transdutor de força entre os desmossomos cardíacos e filamentos intermediários.<sup>18</sup>

Dentre as doenças cardíacas associadas a variantes de DSP, têm-se a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD), proveniente de uma herança autossômica dominante, e a CMD, que pode se apresentar com herança autossômica dominante ou recessiva. Além disso, estas últimas, a depender da variante, podem constituir síndromes com outras alterações fenotípicas capilares, dérmicas e dentárias.<sup>19</sup>

Referente a CAVD, trata-se de uma doença na qual ocorre degeneração miocárdica progressiva, seguida por deposição de tecido fibrogorduroso. A apresentação clínica costuma ocorrer com arritmias originadas no ventrículo direito, que podem progredir para taquicardia e fibrilação ventriculares e em casos mais extremos até causar morte súbita.<sup>20</sup>

Já nas variantes relacionadas a CMD, o gene da desmoplaquina pode conferir alterações capilares, da epiderme palmoplantar, além da dilatação do VE associada a IC e morbidade precoces.<sup>21</sup>

### FLNC

A filamina C é uma proteína codificada a partir do gene FLNC, sendo responsável pela ligação cruzada dos filamentos de actina, essenciais para a contração do músculo cardíaco.<sup>22</sup> As variantes do gene FLNC são correlacionadas a miopatias e cardiomiopatias com variados fenótipos, entre eles:

hipertrófico, dilatado, restritivo e Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito, todos com herança autossômica dominante.<sup>22</sup>

Relativo ao fenótipo de CMD familiar, apesar de não completamente esclarecido o mecanismo, acredita-se que a haploinsuficiência e os níveis reduzidos da filamina C contribuem para esta apresentação. Isso ocorreria devido ao prejuízo na estabilidade, fixação dos cardiomiócitos, deficiência na organização dos sarcômeros e na formação dos discos Z.<sup>23</sup>

Entre as cardiomiopatias hipertróficas associadas a variantes da filamina C, apesar do fenótipo semelhante, as manifestações e prognóstico são distintos a depender da mutação. A variante *missense* p.A1539T, por exemplo, foi correlacionada com desordem e agregados sarcoméricos. Sendo que na família analisada, foi identificada manifestação precoce de hipertrofia ventricular e histórico de morte súbita em parente de primeiro grau.<sup>24</sup>

### GLA

O gene GLA está presente no cromossomo X e codifica a enzima alfa-galactosidase, uma hidrolase lisossomal. Variantes nesse gene levam à redução da produção dessa enzima, resultando na Doença de Fabry, uma cardiomiopatia infiltrativa que resulta no espessamento da parede do miocárdio por acúmulo de globotriaosilceramida.<sup>25</sup>

A Doença de Fabry apresenta tipicamente dois fenótipos, sendo o clássico e o não-clássico, acometendo ambos os sexos. Entretanto, em homens o início do quadro é mais precoce e ocorrem mais manifestações neurológicas e renais. Enquanto que, no sexo feminino as manifestações cardiovasculares são mais comuns e o início é mais tardio.<sup>26</sup> Demais manifestações da doença incluem lesões típicas de pele (angioqueratomas), acroparestesias, opacidade córnea e episódios febris recorrentes.

O quadro típico cardiológico é o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, além de valvopatias, disfunção sistólica ou diastólica e defeitos no sistema de condução.<sup>27</sup> A hipertrofia ventricular esquerda está presente em ambas as formas da Doença de Fabry, porém o índice de massa ventricular esquerda é maior na apresentação clássica.<sup>28</sup> Além disso, a hipertrofia é comumente concêntrica, mas também pode apresentar padrão apical, septal e excêntrico.<sup>25</sup>

Nesses casos, o tratamento de escolha é a terapia de reposição enzimática,<sup>25</sup> sendo o diagnóstico genético essencial para o manejo desses pacientes.

### LAMP2

A Proteína de Membrana associada ao Lisossomo 2 (LAMP2) é uma das principais glicoproteínas componentes da membrana lisossomal. Devido a sua função na integridade dessas organelas, as variantes de LAMP2 são tipicamente associadas à Doença de Danon, na qual devido ao prejuízo do armazenamento de glicogênio, os pacientes podem apresentar manifestações neurológicas, hepáticas e de musculatura cardíaca e estriada esquelética.<sup>29</sup> Por tratar-se de uma doença com herança ligada ao X, os homens são os principais afetados,

com uma frequência de 1-3% das hipertrofias cardíacas primárias em adolescentes e homens jovens.<sup>30</sup>

A cardiomiopatia apresentada na Doença de Danon é caracterizada por uma hipertrofia cardíaca acentuada, anormalidades do sistema de condução e arritmias ventriculares. Durante a análise do impacto das variantes de LAMP2 na função dos cardiomiócitos, Alcalai et al.<sup>30</sup> concluíram que o prejuízo autofágico interfere na homeostase do cálcio, nas vias metabólicas e na sobrevivência celular. Tais modificações, contribuem para a hipertrofia e anormalidades elétricas cardíacas apresentadas nesta condição.

### LMNA

O gene LMNA codifica as proteínas lamina A e lamina C. As laminas são filamentos intermediários que compõem a lâmina nuclear que recobre o interior da membrana nuclear, de forma a determinar o tamanho e formato dos núcleos celulares. Alterações nesse gene estão associadas à CMD, além de outras doenças como Charcot-Marie-Tooth, distrofia de Emery-Dreifuss, síndrome de Holt-Oram, síndrome de Malouf e Síndrome de Hutchinson-Gilford.<sup>31</sup> Variantes em LMNA são a segunda causa genética mais comum de miocardiopatia dilatada não sindrômica, com uma frequência de 5% a 13% das cardiomiopatias dilatadas idiopáticas.<sup>32</sup> Estudos demonstram uma penetrância de 90 a 95% até a sétima década de vida, sem uma correlação genótipo-fenótipo.<sup>33</sup>

A CMD apresenta herança autossômica dominante, com quadro clínico caracterizado por dilatação do VE e/ou redução da função sistólica de início em adultos jovens. Comumente a cardiomiopatia é precedida ou acompanhada por um defeito do sistema de condução elétrica e arritmias,<sup>33</sup> que podem se manifestar anos ou até uma década antes das demais modificações cardíacas. As alterações de condução mais comum são bradiarritmias sintomáticas; arritmias supraventriculares como flutter atrial, fibrilação atrial, síndrome de taquicardia-bradicardia; e arritmias ventriculares, podendo, inclusive, ocorrer morte súbita.<sup>33</sup>

Terapias-alvo contra a proteína MAP-quinase ainda estão em investigação, mas apresentam potencial para o tratamento das cardiomiopatias dilatadas causadas por variantes em LMNA.<sup>34</sup>

### MYBPC3

A proteína C de ligação à miosina (MYBPC3) está presente nas bandas A do sarcômero miocárdico, conectando-se à cadeia pesada de miosina e a titina para exercer sua função. Apesar de não participar diretamente da contração muscular cardíaca, a MYBPC3 possui papel fundamental na modulação da velocidade de contração em resposta a estímulo adrenérgico.<sup>35</sup>

O fenótipo mais correlacionado a variantes da MYBPC3 é a Cardiomiopatia Hipertrofica (CMH), sendo esta proteína associada a 15% dos casos familiares de CMH.<sup>36</sup> Tal fenótipo possui múltiplas variantes, heranças autossômicas dominante e recessiva e apresentações clínicas heterogêneas. Entre as famílias estudadas, 58% dos adultos acima de 50 anos apresentaram hipertrofia cardíaca. A penetrância permaneceu incompleta até os 60 anos.<sup>36</sup> Além disso, vale destacar que a

sobrevivência global dos portadores de variantes de MYBPC3 com cardiomiopatia hipertrofica foi maior, quando comparada a outras mutações de proteínas sarcoméricas.<sup>36</sup>

Apesar das variantes de MYBPC3 possuírem correlação mais frequente com a CMH, alguns estudos identificaram fenótipos de CMD e não compactação isolada do VE associadas a alterações desse mesmo gene. Entretanto, nos fenótipos de CMD investigados a presença de fatores de confusão tornou algumas análises inconclusivas. Foi o caso das publicações de Konno et al.<sup>37</sup> e de Shimizu et al.,<sup>38</sup> nas quais não foi possível comprovar a associação da variante apresentada ao quadro de CMD, devido a impossibilidade de descartar um quadro de progressão de cardiomiopatia hipertrofica.

Dessa maneira, a correlação mais fortemente estabelecida na atualidade ocorre entre variantes de MYBPC3 a Cardiomiopatia Hipertrofica,<sup>36</sup> sendo essa uma causa de frequência elevada entre as etiologias familiares, que pode viabilizar uma melhor abordagem por meio do rastreamento a partir de caso índice.

### MYH7

O gene MYH7 é responsável por codificar a cadeia pesada da miosina presente no músculo esquelético, sendo expressa principalmente nos ventrículos cardíacos e fibras de contração lenta. Por causarem uma alteração nos sarcômeros, a função contrátil do músculo é prejudicada. Nesse sentido, variantes nesse gene estão relacionadas com cardiomiopatias e miopatias. Dentre as cardiomiopatias, os fenótipos associados são: dilatada, hipertrofica, restritiva, VE não compactado e outras variações de cardiomiopatias congênitas de herança predominantemente autossômica dominante.<sup>39</sup>

Em relação à cardiomiopatia hipertrofica, estudos demonstram que alterações nesse gene estão presentes em 10% a 30% dos casos,<sup>40,41</sup> com predomínio de variantes *missense*. Além disso, é possível estabelecer uma relação genótipo-fenótipo a depender do domínio funcional afetado. Variantes em MYH7 são fortemente associadas à disfunção sistólica e pior prognóstico,<sup>26</sup> sobretudo em alterações nos domínios de conversão.<sup>42</sup>

Já variantes compostas, ou seja, com mais de um alelo mutado, estão associadas com o desenvolvimento de quadros mais complexos e de pior prognóstico.<sup>43</sup> Nesse cenário, estudos demonstram um efeito acumulativo na presença de múltiplas alterações, levando ao início mais precoce da doença, maior chance de morte súbita e maior gravidade.<sup>43</sup>

Assim, variantes em MYH7 estão associadas a diversas apresentações fenotípicas em que mutações coexistentes aumentam a complexidade dos casos.

### Noonan-RASopatias

As RASopatias são um grupo de síndromes com quadro clínico similar decorrente de uma mesma patogênese. Esse grupo de doenças apresenta alterações em genes da via de sinalização celular Ras/MAPK (proteínaquinase ativada por mitógeno), levando a alterações cardíacas, cutâneas e déficit intelectual. Alguns exemplos são Síndrome de Noonan, Síndrome de Costello e Síndrome Cardio-facio-cutâneo.

## Artigo de Revisão

Os genes associados às RASopatias são BRAF, HRAS, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PTPN11, RAF1, RASA2, RRAS2, RIT1, SOS1, SOS2.<sup>44</sup>

Na Síndrome de Noonan, cardiopatias congênitas estão presentes em 50% a 80% dos pacientes,<sup>45</sup> manifestadas como estenose de valva pulmonar, defeitos de septo e Tetralogia de Fallot. Já a cardiomiopatia hipertrófica está presente em 20% a 30% dos indivíduos, podendo se manifestar ao nascimento ou infância,<sup>45</sup> sendo metade diagnosticada aos 6 anos de idade. Os genes com maior correlação com o desenvolvimento de cardiomiopatia hipertrófica são LZTR1, MRAS, RAF1 e RIT1.<sup>45-47</sup>

A Síndrome de Costello apresenta um amplo espectro fenotípico. Em termos cardiológicos, as alterações mais comuns são a cardiomiopatia hipertrófica, cardiopatias congênitas (estenose pulmonar) e arritmias. Em relação à cardiomiopatia hipertrófica, cerca de 60% dos pacientes apresentam essa alteração,<sup>48</sup> com apresentação tipicamente leve a moderada. O diagnóstico de Síndrome de Costello pode ser feito por meio do teste genético e a identificação de uma variante heterozigótica no gene HRAS.<sup>49</sup>

A Síndrome cardio-facio-cutâneo é caracterizada por alterações cardíacas, faciais e cutâneas. As alterações cardiológicas incluem cardiopatias congênitas (estenose pulmonar, valvopatias, defeitos de septo), arritmias e a cardiomiopatia hipertrófica. Os genes mais associados com essa síndrome são BRAF, KRAS, MAP2K1 e MAP2K2.<sup>50</sup>

### PRKAG2

O gene PRKAG2 é responsável por codificar a subunidade gama não catalítica da proteínaquinase ativada por AMP (AMPK). Tal proteína é ativada em situações de estresse, em que ocorre aumento do AMP celular e redução dos níveis de ATP. Variantes nesse gene estão relacionadas com o desenvolvimento de cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia fatal congênita por depósito de glicose e Síndrome de Wolff-Parkinson-White.<sup>51</sup>

A cardiomiopatia hipertrófica por PRKAG2 apresenta herança autossômica dominante. Frequentemente, indivíduos com essa variante apresentam concomitantemente distúrbios de condução, em especial a Síndrome de Wolff-Parkinson-White, fibrilação atrial, pré-excitação ventricular e desenvolvimento progressivo de bloqueio atrioventricular.<sup>52</sup>

Indivíduos com variantes *missense*, que acarretam em ganho de função da AMPK, podem evoluir com formação e acúmulo de grânulos de glicogênio nos miócitos. Essa alteração metabólica culmina no desenvolvimento de hipertrofia ventricular e defeitos no sistema de condução elétrica.<sup>53</sup>

É essencial diferenciar os casos de cardiomiopatia por PRKAG2 das demais cardiomiopatias hipertróficas sarcoméricas, visto que a apresentação, prognóstico e clínica são diferentes, sendo a morte súbita mais frequente em pacientes com variantes em PRKAG2.<sup>54</sup>

### TTN

A Titina é uma proteína presente no músculo cardíaco que se situa entre a linha Z e M, sendo essencial para a contração

e tensão do cardiomiócito durante a atividade cardíaca.<sup>55</sup> O gene TTN, é responsável pela codificação desta proteína, suas variantes podem ser *nonsense*, *frameshift*, *splicing* e *large tandem insertion*.

Tais variantes seguem um padrão de herança autossômico dominante, com alta penetrância, atingindo até 95% depois dos 40 anos.<sup>56</sup> Além disso, estão frequentemente associadas à CMD, identificadas em cerca de 25% dos casos familiares e 18% dos casos esporádicos.<sup>56</sup>

Quanto à apresentação clínica, idade do diagnóstico, fração de ejeção, necessidade de transplante e mortalidade não foram detectadas diferenças significativas entre as cardiomiopatias com ou sem variantes da titina. Entretanto, entre os pacientes com a mutação, o sexo foi correlacionado a uma diferença nos desfechos cardíacos, sendo a IC mais precoce nos participantes do sexo masculino.<sup>56</sup>

Considerando as variantes de TTN, a causa genética mais comum associada à CMD,<sup>56-60</sup> a possibilidade de identificar suas variantes em estágios iniciais pode colaborar para uma abordagem terapêutica mais precoce.

## Conclusões

Mediante análise de cardiomiopatias genéticas, nota-se a importância da identificação precoce de casos suspeitos. Para essa finalidade, é essencial a solicitação de sequenciamento genético de pacientes diagnosticados com cardiomiopatias, de modo a rastrear familiares suscetíveis a variante abordada com presteza.

Tendo em vista as particularidades de cada variante e a correlação genótipo-fenótipo, a investigação genética permite realizar uma abordagem precoce e direcionada, de modo a maximizar a prevenção de possíveis desfechos desfavoráveis e complicações. Portanto, é primordial o avanço do campo da Medicina de Precisão, de forma a promover o manejo mais individualizado dos pacientes com cardiomiopatias.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Hama FM, Rocha EG, Azeka E; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Hama FM, Rocha EG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Azeka E.

**Tabela 1 – Correlação genótipo-fenótipo**

Fenótipo	Genótipo
Hipertrófica	MYH7, PRKAG2, MYBPC3, GLA, LAMP2
Dilatada	TTN, DSP, MYH7, FLNC, LMNA
Arritmogênica do VD	DSP
Restritiva	MYBPC3, Complexo troponínico

*Adaptado de Vogiatzi et al.<sup>61</sup>*

**Tabela 2 – Resumo das principais características de cada mutação**

Gene	Informações Principais
ALPK3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia hipertrófica</li> <li>• Herança tipicamente recessiva</li> <li>• Associações com alterações musculoesqueléticas associadas (dismorfismos faciais, anormalidades esqueléticas e pectus excavatum)</li> </ul>
BAG3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMD</li> <li>• Herança autossômica dominante (variação do número de cópias e deleções)</li> <li>• Idade de diagnóstico entre 21 a 64 anos, com gravidade variável (assintomáticos até insuficiência cardíaca grave)</li> </ul>
Complexo troponínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troponina C (TNNC1): CMD e hipertrófica</li> <li>• Troponina T (TNNT2): CMD, restritiva, hipertrófica familiar e não compactação de ventrículo esquerdo</li> <li>• Troponina I (TNNI3): CMD, restritiva familiar e hipertrófica</li> </ul>
DSP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito <ul style="list-style-type: none"> <li>– herança autossômica dominante</li> </ul> </li> <li>• CMD <ul style="list-style-type: none"> <li>– heranças autossômicas dominante e recessiva</li> <li>– síndromes com alterações capilares, dérmicas e dentárias</li> </ul> </li> </ul>
FLNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrófico, dilatado, restritivo e displasia arritmogênica do ventrículo direito</li> <li>• Herança autossômica dominante</li> <li>• Variantes associadas a cardiomiopatia hipertrófica possuem prognósticos distintos, a depender da mutação. Tal diferenciação auxilia na estratificação de risco</li> </ul>
GLA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia hipertrófica</li> <li>• Herança ligada ao cromossomo X</li> <li>• Associado a Doença de Fabry</li> <li>• Tratamento com reposição enzimática</li> </ul>
LAMP2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia hipertrófica</li> <li>• Associado a doença de Danon: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ligada ao X</li> <li>– Defeito no armazenamento de glicogênio</li> <li>– Manifestações neurológicas, hepáticas e da musculatura estriada esquelética e cardíaca</li> </ul> </li> </ul>
LMNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMD (segunda causa genética mais comum de miocardiopatia dilatada não sindrômica)</li> <li>• Herança autossômica dominante</li> <li>• Associado as seguintes doenças e síndromes: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Charcot-Marie-Tooth</li> <li>– Distrofia de Emery-Dreifuss</li> <li>– Síndrome de Holt-Oram</li> <li>– Síndrome de Malouf</li> <li>– Síndrome de Hutchinson-Gilford</li> </ul> </li> <li>• Em estudo terapias alvo contra a proteína MAP-quinase para tratamento de cardiomiopatias dilatadas associadas à LMNA</li> </ul>
MYBPC3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatia hipertrófica (mais frequente e mais fortemente correlacionada), dilatada e não compactação isolada do ventrículo esquerdo</li> <li>• Herança autossômica dominante e recessiva</li> <li>• Clinicamente heterogêneas</li> </ul>

### MYH7

- Cardiomiopatia hipertrófica
- Associada a miopatias do músculo esquelético

### Noonan RASopatias

- Cardiomiopatia hipertrófica
- Genes:
  - BRAF, HRAS, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PTPN11, RAF1, RASA2, RRAS2, RIT1, SOS1, SOS2
- Síndromes associadas
  - Síndrome de Noonan
  - Síndrome de Costello
  - Síndrome Cardio-facio-cutâneo (CFC)

### PRKAG2

- Cardiomiopatia hipertrófica
- Herança autossômico dominante
- Outros distúrbios de condução cardíaca associados:
  - Síndrome de Wolff-Parkinson-White
  - Fibrilação atrial
  - Pré-excitação ventricular
  - Bloqueio atrioventricular

### TTN

- CMD
- Herança autossômico dominante
- Variantes nonsense, frameshift, splicing e large tandem insertion

*CMD: cardiomiopatia dilatada.*

### 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. Towbin JA. Inherited Cardiomyopathies. *Circ J*. 2014;78(10):2347-56. doi: 10.1253/circj.cj-14-0893.
2. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281-302. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
3. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
5. Furquim SR, Linnenkamp B, Olivetti NQS, Giugni FR, Lipari LFVP, Andrade FA, et al. Challenges and Applications of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy: Genotype, Phenotype and Clinical Implications. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(10):e20230174. doi: 10.36660/abc.20230174.
6. Walsh R, Bezzina CR. ALPK3: A Full Spectrum Cardiomyopathy Gene? *Eur Heart J*. 2021;42(32):3074-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehab415.
7. Herkert JC, Verhagen JMA, Yotti R, Haghghi A, Phelan DG, James PA, et al. Expanding the Clinical and Genetic Spectrum of ALPK3 Variants: Phenotypes Identified in Pediatric Cardiomyopathy Patients and Adults with Heterozygous Variants. *Am Heart J*. 2020;225:108-19. doi: 10.1016/j.ahj.2020.03.023.
8. Lopes LR, Garcia-Hernández S, Lorenzini M, Futema M, Chumakova O, Zateyshchikov D, et al. Alpha-Protein Kinase 3 (ALPK3) Truncating Variants are a Cause of Autosomal Dominant Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42(32):3063-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehab424.
9. Al Senaidi K, Joshi N, Al-Nabhani M, Al-Kasbi G, Al Farqani A, Al-Thihli K, et al. Phenotypic Spectrum of ALPK3-Related Cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2019;179(7):1235-40. doi: 10.1002/ajmg.a.61176.
10. Takayama S, Xie Z, Reed JC. An Evolutionarily Conserved Family of Hsp70/Hsc70 Molecular Chaperone Regulators. *J Biol Chem*. 1999;274(2):781-6. doi: 10.1074/jbc.274.2.781.

11. Homma S, Iwasaki M, Shelton GD, Engvall E, Reed JC, Takayama S. BAG3 Deficiency Results in Fulminant Myopathy and Early Lethality. *Am J Pathol*. 2006;169(3):761-73. doi: 10.2353/ajpath.2006.060250.
12. Norton N, Li D, Rieder MJ, Siegfried JD, Rampersaud E, Züchner S, et al. Genome-Wide Studies of Copy Number Variation and Exome Sequencing Identify Rare Variants in BAG3 as a Cause of Dilated Cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2011;88(3):273-82. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.016.
13. Hishiya A, Kitazawa T, Takayama S. BAG3 and Hsc70 Interact with Actin Capping Protein CapZ to Maintain Myofibrillar Integrity under Mechanical Stress. *Circ Res*. 2010;107(10):1220-31. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225649.
14. Chang AN, Parvatiyar MS, Potter JD. Troponin and Cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;369(1):74-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.12.081.
15. Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 191040 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2024 [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://omim.org/entry/191040>.
16. Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 191045 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2023 [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://omim.org/entry/191045>.
17. Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 191044 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2024 [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://omim.org/entry/191044>.
18. Bornslaeger EA, Corcoran CM, Stappenbeck TS, Green KJ. Breaking the Connection: Displacement of the Desmosomal Plaque Protein Desmoplakin from Cell-Cell Interfaces Disrupts Anchorage of Intermediate Filament Bundles and Alters Intercellular Junction Assembly. *J Cell Biol*. 1996;134(4):985-1001. doi: 10.1083/jcb.134.4.985.
19. Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 125647 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2023 [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://omim.org/entry/125647>.
20. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Boffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in Human Desmoplakin Domain Binding to Plakoglobin Causes a Dominant Form of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2002;71(5):1200-6. doi: 10.1086/344208.
21. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, et al. Recessive Mutation in Desmoplakin Disrupts Desmoplakin-Intermediate Filament Interactions and Causes Dilated Cardiomyopathy, Woolly Hair and Keratoderma. *Hum Mol Genet*. 2000;9(18):2761-6. doi: 10.1093/hmg/9.18.2761.
22. Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 102565 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2023 [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://omim.org/entry/102565>.
23. Begay RL, Tharp CA, Martin A, Graw SL, Sinagra G, Miani D, et al. FLNC Gene Splice Mutations Cause Dilated Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2016;1(5):344-59. doi: 10.1016/j.jacbs.2016.05.004.
24. 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.
25. Averbuch T, White JA, Fine NM. Anderson-Fabry Disease Cardiomyopathy: An Update on Epidemiology, Diagnostic Approach, Management and Monitoring Strategies. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1152568. doi: 10.3389/fcvm.2023.1152568.
26. Lopes LR, Brito D, Belo A, Cardim N; Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy. Genetic Characterization and Genotype-Phenotype Associations in a Large Cohort of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy - An Ancillary Study of the Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2019;278:173-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.012.
27. Akhtar MM, Elliott PM. Anderson-Fabry Disease in Heart Failure. *Biophys Rev*. 2018;10(4):1107-19. doi: 10.1007/s12551-018-0432-5.
28. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1631-41. doi: 10.1681/ASN.2016090964.
29. Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, et al. Primary LAMP-2 Deficiency Causes X-Linked Vacuolar Cardiomyopathy and Myopathy (Danon Disease). *Nature*. 2000;406(6798):906-10. doi: 10.1038/35022604.
30. Alcalai R, Arad M, Wakimoto H, Yadin D, Gorham J, Wang L, et al. LAMP2 Cardiomyopathy: Consequences of Impaired Autophagy in the Heart. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e018829. doi: 10.1161/JAHA.120.018829.
31. Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 150330 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2023 [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://omim.org/entry/150330>.
32. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of Dilated Cardiomyopathy: Practical Implications for Heart Failure Management. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):286-97. doi: 10.1038/s41569-019-0284-0.
33. Hershberger RE, Jordan E. LMNA-Related Dilated Cardiomyopathy. 2008 Jun 12 [updated 2022 Mar 17]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington; 2025.
34. Wu W, Muchir A, Shan J, Bonne G, Worman HJ. Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitors Improve Heart Function and Prevent Fibrosis in Cardiomyopathy Caused by Mutation in Lamin A/C Gene. *Circulation*. 2011;123(1):53-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970673.
35. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, Jarcho JA, MacRae C, McKenna WJ, et al. Mutations in the Cardiac Myosin Binding Protein-C Gene on Chromosome 11 Cause Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Nat Genet*. 1995;11(4):434-7. doi: 10.1038/ng1295-434.
36. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, et al. Mutations in the Gene for Cardiac Myosin-Binding Protein C and Late-Onset Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;338(18):1248-57. doi: 10.1056/NEJM199804303381802.
37. Konno T, Shimizu M, Ino H, Matsuyama T, Yamaguchi M, Terai H, et al. A Novel Missense Mutation in the Myosin Binding Protein-C Gene is Responsible for Hypertrophic Cardiomyopathy with Left Ventricular Dysfunction and Dilatation in Elderly Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):781-6. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02957-1.
38. Shimizu M, Ino H, Yasuda T, Fujino N, Uchiyama K, Mabuchi T, et al. Gene Mutations in Adult Japanese Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Circ J*. 2005;69(2):150-3. doi: 10.1253/circj.69.150.
39. Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 160760 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2024 [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://omim.org/entry/160760>.
40. Rayment I, Holden HM, Sellers JR, Fananapazir L, Epstein ND. Structural Interpretation of the Mutations in the Beta-Cardiac Myosin that have Been Implicated in Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(9):3864-8. doi: 10.1073/pnas.92.9.3864.
41. Woo A, Rakowski H, Liew JC, Zhao MS, Liew CC, Parker TG, et al. Mutations of the Beta Myosin Heavy Chain Gene in Hypertrophic Cardiomyopathy: Critical Functional Sites Determine Prognosis. *Heart*. 2003;89(10):1179-85. doi: 10.1136/heart.89.10.1179.
42. García-Giustiniani D, Arad M, Ortíz-Genga M, Barriales-Villa R, Fernández X, Rodríguez-García I, et al. Phenotype and Prognostic Correlations of the Converter Region Mutations Affecting the  $\beta$  Myosin Heavy Chain. *Heart*. 2015;101(13):1047-53. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307205.
43. Wang B, Guo RQ, Wang J, Yang F, Zuo L, Liu Y, et al. The Cumulative Effects of the MYH7-V878A and CACNA1C-A1594V Mutations in a Chinese Family with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiology*. 2017;138(4):228-37. doi: 10.1159/000478900.
44. Cirino AL, Channaoui N, Ho C. Nonsyndromic Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. 2008 Aug 5 [updated 2025 Mar 6]. In: Adam

- MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 2025.
45. Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [updated 2022 Feb 17]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 2025.
46. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan Syndrome and the Other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol*. 2015;39(1):13-9. doi: 10.1016/j.ppedcard.2015.01.002.
47. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, et al. Gain-of-Function Mutations in RIT1 Cause Noonan Syndrome, a RAS/MAPK Pathway Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013;93(1):173-80. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.021.
48. Lin AE, Alexander ME, Colan SD, Kerr B, Rauen KA, Noonan J, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Analyses of Cardiovascular Abnormalities in Costello Syndrome: A Ras/MAPK Pathway Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(3):486-507. doi: 10.1002/ajmg.a.33857.
49. Gripp KW, Weaver KN. HRAS-Related Costello Syndrome. 2006 Aug 29 [updated 2023 Dec 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 2025.
50. Rauen KA. Cardiofaciocutaneous Syndrome. 2007 Jan 18 [updated 2023 Feb 9]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle: University of Washington; 2025.
51. Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 602743 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2023 [cited 2025 Mar 17]. Available from: <https://omim.org/entry/602743>.
52. Anderson KP, Vidaillet HJ Jr, Josephson ME. A Gene Responsible for Familial Wolff-Parkinson-White Syndrome. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1063-4. doi: 10.1056/NEJM200110043451412.
53. Kelly BP, Russell MW, Hennessy JR, Ensing GJ. Severe Hypertrophic Cardiomyopathy in an Infant with a Novel PRKAG2 Gene Mutation: Potential Differences between Infantile and Adult Onset Presentation. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(8):1176-9. doi: 10.1007/s00246-009-9521-3.
54. Sternick EB. PRKAG2 Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(5):689-90. doi: 10.36660/abc.20220694.
55. Itoh-Satoh M, Hayashi T, Nishi H, Koga Y, Arimura T, Koyanagi T, et al. Titin Mutations as the Molecular Basis for Dilated Cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;291(2):385-93. doi: 10.1006/bbrc.2002.6448.
56. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of Titin Causing Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(7):619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1110186.
57. Maestrini E, Patrosso C, Mancini M, Rivella S, Rocchi M, Repetto M, et al. Mapping of Two Genes Encoding Isoforms of the Actin Binding Protein ABP-280, a Dystrophin Like Protein, to Xq28 and to Chromosome 7. *Hum Mol Genet*. 1993;2(6):761-6. doi: 10.1093/hmg/2.6.761.
58. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct from Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(23):1872-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044934.
59. Gao Y, Peng L, Zhao C. MYH7 in Cardiomyopathy and Skeletal Muscle Myopathy. *Mol Cell Biochem*. 2024;479(2):393-417. doi: 10.1007/s11010-023-04735-x.
60. Landstrom AP, Parvatiyar MS, Pinto JR, Marquardt ML, Bos JM, Tester DJ, et al. Molecular and Functional Characterization of Novel Hypertrophic Cardiomyopathy Susceptibility Mutations in TNNC1-Encoded Troponin C. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(2):281-8. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.05.003.
61. Vogiatzi G, Lazaros G, Oikonomou E, Lazarou E, Vavuranakis E, Tousoulis D. Role of Genetic Testing in Cardiomyopathies: A Primer for Cardiologists. *World J Cardiol*. 2022;14(1):29-39. doi: 10.4330/wjc.v14.i1.29.

