

Filamina C e Cardiomiopatias: Ligando Variantes Genéticas ao Seu Impacto Fenotípico

Filamin C and Cardiomyopathies: Linking Genetic Variants to Their Phenotypic Impact

Natália Olivetti,¹ Márya Pagotti,¹ Bruno Moreira Santos,¹ Marjorie Mizuta,¹ Bianca Linnenkamp,¹ Paula de Mendonça Senra,¹ Fernanda Andrade,¹ Mariana Lombardi Peres de Carvalho,¹ Luciana Sacilotto,^{1,2} José Eduardo Krieger¹

Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular, Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Unidade Clínica de Arritmia, Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas (HCFMUSP), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo,² São Paulo, SP – Brasil

Figura Central: Filamina C e Cardiomiopatias: Ligando Variantes Genéticas ao Seu Impacto Fenotípico



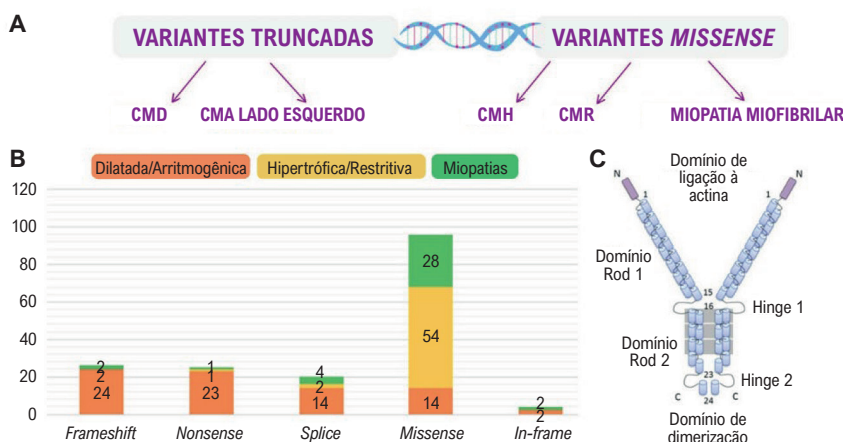
ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

Filamina C – Cardiomiopatias: Ligando Tipos de Mutação a Assinaturas Fenotípicas

FILAMINA C

Localizado no cromossomo 7q32 (29.51(Kb) compreende 48 exons codificantes.

APRESENTAÇÃO FENOTÍPICA HETEROGÊNEA VARIANDO DE CMD TÍPICA A CMA E COM FORMAS FREQUENTEMENTE SOBREPOSTAS



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(2):20240059

A) Cardiomiopatias por filamina C: Visão geral das variantes genéticas em associação com seu fenótipo cardíaco. Adaptado de Verdonschot JAJ et al. e Razinia Z et al.^{1,3} B) Gráfico mostrando tipos de mutação e fenótipos cardíacos. C) Estrutura da proteína codificada pelo gene FLNC e seus respectivos domínios. CMA: cardiomiopatia arritmogênica; CMD: cardiomiopatia dilatada; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; CMR: cardiomiopatia restritiva.

Palavras-chave

Filaminas; Cardiomiopatia Dilatada; Displasia Arritmogênica Ventricular Direita; Cardiomiopatia Hipertrófica; Cardiomiopatia Restritiva

Correspondência: Natália Olivetti •

Av. Doutor Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: nataliaolivetti@gmail.com

Artigo recebido em 12/09/2024, revisado em 07/01/2025, aceito em 14/02/2025

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240059>

Resumo

A Filamina C (FLNC) desempenha um papel crítico na manutenção da integridade estrutural das células musculares, particularmente dentro do sarcômero cardíaco. Variantes patogênicas no gene FLNC são cada vez mais reconhecidas como contribuintes significativos para uma gama diversificada de cardiomiopatias, incluindo cardiomiopatia dilatada (CMD), hipertrófica (CMH), arritmogênica (CMA) e restritiva (CMR). Esta revisão explora as correlações genótipo-fenótipo em cardiomiopatias relacionadas ao gene FLNC, enfatizando como o tipo e a localização das variantes genéticas influenciam

a apresentação clínica. Variantes truncadas são principalmente associadas a CMD e CMA, caracterizadas por um alto risco de eventos arritmicos e resultados graves, enquanto variantes *missense* frequentemente levam a CMH e CMR, com características fenotípicas únicas. A revisão também discute os padrões de herança, mecanismos moleculares e fenótipos clínicos de miopatias associadas à *FLNC*, destacando a necessidade de testes genéticos na estratificação e gestão de risco. Perspectivas futuras enfatizam a importância de expandir a pesquisa sobre os mecanismos subjacentes das variantes em filamina C e suas interações com outros fatores genéticos e ambientais. Essa compreensão integrada é crítica para melhorar o gerenciamento clínico de pacientes com cardiomiopatias relacionadas a *FLNC*.

Introdução

Em uma era de medicina de precisão, entender as complexidades das cardiomiopatias genéticas é crucial para aumentar a eficácia do tratamento cardiológico e fornecer tratamento individualizado ao paciente. À medida que o campo da cardiologia avança, entender as correlações genótipo-fenótipo nas cardiomiopatias se tornou cada vez mais importante. Variantes genéticas específicas estão vinculadas a desfechos clínicos diferentes. A integração de testes genéticos na prática clínica oferece o potencial para uma estratificação de risco mais precisa, permitindo que os cardiologistas personalizem estratégias de tratamento para pacientes com cardiomiopatias. A filamina C (*FLNC*) é uma proteína citoesquelética essencial para manter a integridade estrutural das células musculares, particularmente dentro do sarcômero cardíaco. Nos últimos anos, variantes patogênicas no gene *FLNC* surgiram como contribuintes significativos para uma gama diversificada de cardiomiopatias, incluindo cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia arritmogênica (CMA) e cardiomiopatia restritiva (CMR). Essas condições, que frequentemente apresentam características clínicas variáveis e sobrepostas, representam desafios significativos para os clínicos em termos de diagnóstico, prognóstico e tratamento. Esta revisão visa fornecer uma análise aprofundada de como essas alterações genéticas influenciam na manifestação da doença e nos desfechos clínicos, com ênfase em sua relevância para a medicina de precisão.

Gene *FLNC* e papel estrutural da filamina C

O gene *FLNC* está localizado no cromossomo 7q32.1, se estende por 29,5 Kb de DNA genômico e compreende 48 éxons codificadores no transcrito canônico (ENST00000325888.13/NM_001458.5).¹ A expressão tecidual da proteína filamina C é aumentada predominantemente no músculo esquelético, ventrículo esquerdo (VE) e apêndice atrial, conforme indicado na Figura 1. O gene *FLNC* codifica a proteína filamina C, uma proteína específica do músculo sarcomérico envolvida na diferenciação do miócito e na função muscular, interagindo com proteínas do disco Z e do sarcolema. A filamina C desempenha um papel crítico na preservação da integridade estrutural do sarcômero por meio da ligação cruzada dos filamentos de actina e da ancoragem

de proteínas do sarcolema¹ ao citoesqueleto em células musculares cardíacas e esqueléticas.² A proteína é composta de um domínio de ligação à actina amino-terminal e por 24 domínios semelhantes a imunoglobulina de folha β -pregueada interrompidos por duas regiões Hinge entre os domínios 15 e 16 (hinge 1) e domínios 23 e 24 (hinge 2).³ Os domínios semelhantes a Ig são subdivididos em ROD1 e ROD2, que se ligam a diferentes ligantes devido a diferenças organizacionais.¹ A dimerização de duas proteínas filamina idênticas ocorre por meio do domínio semelhante a Ig 2 e é necessária para a função apropriada.¹

Padrões de herança e mecanismos de doenças de variantes em *FLNC*

Cardiomiopatias associadas ao gene da Filamina C podem exibir vários padrões de herança, incluindo padrões autossômicos recessivos e autossômicos dominantes.⁴ Enquanto *FLNC* foi inicialmente associado a formas dominantes de miopatia e cardiomiopatia, dois casos foram relatados de variantes bialélicas neste gene em associação com miopatia isolada ou cardiomiopatia. Variantes recessivas de *FLNC* foram relatadas em pacientes com o fenótipo de cardiomiopatia e miopatia.⁴ No entanto, curadorias de genes nos bancos de dados no Oim e ClinGen ainda não incluem padrões autossômicos recessivos. O fenótipo associado a variantes de *FLNC* é altamente heterogêneo, com formas de herança recessiva e variantes bialélicas geralmente exibindo início mais precoce e maior gravidade.⁴ *FLNC* é altamente intolerante a variantes de perda de função,¹ enquanto haploinsuficiência foi sugerida como a razão mais provável para o fenótipo da doença em vários pacientes com miopatia induzida por *FLNC*.⁵

Variantes em heterozigose no gene *FLNC* foram inicialmente vinculadas apenas com miopatia esquelética e miofibrilar isolada.⁴ As descrições iniciais de variantes de *FLNC* foram primariamente relacionadas a miopatias associadas à doença do músculo esquelético, como uma forma particular de miopatia miofibrilar. O envolvimento cardíaco foi mencionado sem características específicas. Esse quadro evoluiu, e agora é reconhecido que a Filamina C é amplamente expressa em miócitos cardíacos, e diferentes variantes genéticas parecem estar associadas a fenótipos específicos de cardiomiopatia.

Por exemplo, a variante *FLNC* c.2389+1C > A, afeta o sítio doador de *splice* no final do éxon 15 causando *exon skipping*, criando um *stop codon* e, conseqüentemente, uma proteína truncada. Essa variante leva a uma quantidade reduzida de proteína Filamina-C associada a fenótipos altamente penetrantes e mais agressivos.^{4,6}

Na próxima sessão, revisaremos sistematicamente a correlação entre variantes no *FLNC* e os marcadores fenotípicos, que estão ajudando a elucidar as principais características clínicas das cardiomiopatias induzidas por filamina C.

Expressão fenotípica específica de variantes em cardiomiopatias relacionadas a *FLNC*

A correlação genótipo-fenótipo em cardiomiopatias relacionadas em *FLNC* depende da natureza da modificação da proteína devido ao tipo e local da variante genética

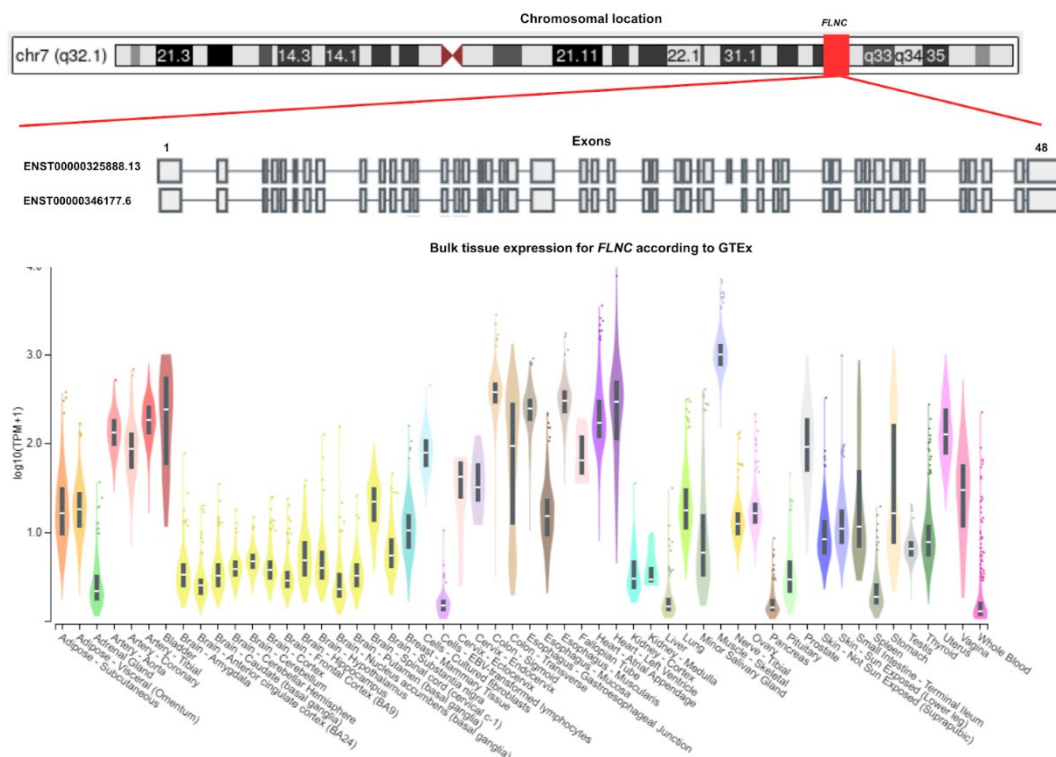


Figura 1 – Localização cromossômica do gene *FLNC* em 7q32.1, os transcritos incluindo o transcrito canônico e o mais curto e expressão tecidual em massa do *FLNC* de acordo com GTEx, indicando aumento da expressão no músculo esquelético e no coração.

patogênica. Por exemplo, variantes truncadas de *FLNC*, causadas por variantes *frameshift*, *nonsense* e *splice-site*, geralmente se manifestam como CMD ou CMA,^{2,7-10} enquanto os fenótipos de CMH ou CMR relacionados a *FLNC* geralmente estão ligados a alterações na proteína causadas por variantes genéticas *missense*.^{1,11,12} A visão geral das variantes genéticas em associação com seu fenótipo cardíaco está resumida na Figura Central.

Variantes truncadas em *FLNC*: associação com CMD e CMA

Conforme mencionado, as variantes truncadas de *FLNC* (*FLNC*tv) estão associadas à haploinsuficiência e aos fenótipos de CMD e CMA² esquerda, e a localização da variante parece não modificar a gravidade do fenótipo, pois os relatos de *FLNC*tv incluem variantes espalhadas por vários exons.^{1,9,10} As variantes previstas para resultar em um *stop-codon* prematuro estão mais frequentemente associadas a CMD. A prevalência de variantes em *FLNC* em pacientes com CMD varia de 1% a 5%.^{2,8,13,14}

Variantes *missense* em *FLNC*: relação com CMH e CMR

As variantes em *FLNC* do tipo *missense*, são principalmente associadas a CMH e CMR com uma prevalência variando de 1,3% a 8,7% em coortes de CMH.^{11-13,15} É digno de nota

que as variantes *FNLC* do tipo *missense* em indivíduos com CMH, mostram um agrupamento no domínio ROD2 do gene, sugerindo um possível hotspot e indicando que a localização da variante pode influenciar o desenvolvimento deste fenótipo específico.¹ Variantes *missense* em outros domínios, embora menos comuns, também foram relatadas.¹

Caracterização de fenótipos de cardiomiopatia em variantes de *FLNC*

Vimos que o gene *FLNC* está associado a diferentes formas de cardiomiopatia autossômica dominante, incluindo CMD, CMH, formas de CMR e miopatia miofibrilar.¹¹ A cardiomiopatia por *FLNC*tv parece ser uma doença com apresentação fenotípica heterogênea, variando de CMD típica a CMA, com formas frequentemente sobrepostas.¹⁰

Cardiomiopatia dilatada

A CMD é caracterizada pela dilatação do VE e disfunção sistólica que não podem ser explicadas por condições de sobrecarga ventricular ou doença arterial coronária.¹⁶ A etiologia da CMD é heterogênea, abrangendo causas adquiridas e hereditárias e pode envolver uma interação complexa entre fatores genéticos e adquiridos. Notavelmente, 30% dos casos

de CMD estão ligados a variantes patogênicas raras.¹⁷ O gene *TTN* que codifica a proteína titina, consiste no gene mais frequentemente afetado,^{18,19} seguido por *DSP*, *MYH7*, *LMNA*, *BAG3*, *TNNT2*, *TNNC1*, *TNNI3*, *PLN*, *ACTC1*, *ACTN2*, *NEXN*, *JPH2*, *SCN5A*, *TPM1*, *RBM20*, *DES*, *FLNC* e *VCL*.²⁰

Indivíduos com CMD com variantes genéticas patogênicas ou provavelmente patogênicas apresentam piores desfechos clínicos e uma maior incidência de eventos arrítmicos maiores em comparação com pacientes sem variantes genéticas causais/ de interesse, especialmente quando com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$. Certos genótipos, particularmente aqueles que envolvem proteínas do envelope nuclear, desmossômicas e citoesqueléticas, apresentam um risco elevado de eventos arrítmicos, independentemente da FEVE. Variantes em *FLNC* também foram associadas ao aumento do risco arrítmico.¹⁷

Consequentemente, o teste genético pode ser ferramenta importante na consideração do cardioversor desfibrilador implantável (CDI) em CMD, e um CDI deve ser considerado para pacientes com CMD com variantes patogênicas.¹⁷ A este respeito, os CDIs devem ser considerados para prevenção primária em pacientes com CMD que abrigam variantes genéticas de alto risco (*LMNA*, *EMD*, *TMEM43*, *DSP*, *RBM20*, *PLN*, *FLNC*tv), mesmo em limiares de FEVE acima de 35%, especialmente quando fatores de risco adicionais estão presentes (por exemplo, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), aumento de extrassístoles ventriculares, sexo masculino, realce tardio por gadolínio significativo em ressonância, variante genética específica).^{16,17} Quando as duas cópias do gene *FLNC* são afetadas, em variantes bialélicas, o fenótipo é devastador com insuficiência cardíaca em estágio terminal precoce, como visto em crianças com CMD congênita.⁵

A variante *FLNC* p.Ile1937Asn está associada à penetrância total da CMH e a um fenótipo caracterizado por hipertrofia e desfechos graves. 50% dos pacientes portadores dessa variante apresentaram insuficiência cardíaca terminal, necessitando de transplante, e um terço dos familiares apresentou morte súbita cardíaca (MSC). Outras características particulares da *FLNC*-p.Ile1937Asn incluem um início precoce da doença (idade média de 19 anos) e o desenvolvimento de uma miopatia atrial acentuada com dilatação atrial grave com remodelação e múltiplas arritmias atriais complexas.²¹

Cardiomiopatia arritmogênica

A CMA é uma doença genética caracterizada por alto risco de arritmias ventriculares ameaçadoras a vida, MSC e insuficiência cardíaca progressiva.²²

A prevalência de variantes patogênicas na CMA pode chegar a 50%, sendo os genes mais comumente identificados os genes desmossomais (*PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP*), seguidos por *TTN*, *FLNC*, *LMNA*, *DES*, *BAG3*, *PLN*, *TMEM43* e proteína de ligação ao RNA 20 (*RBM20*).^{22,23}

O fenótipo CMA se expressa como uma sobreposição de cardiomiopatias dilatadas e arritmogênicas, caracterizadas por graus variáveis de dilatação do VE e disfunção sistólica, fibrose subepicárdica ou mesocárdica proeminente do VE, arritmias ventriculares frequentes e MSC.² A fibrose miocárdica

do VE é principalmente subepicárdica com distribuição inferoposterolateral.² A forma clássica predominantemente direita de CMA não foi observada em cardiomiopatias causadas por *FLNC*tv. As anormalidades de condução cardíaca parecem cair entre os defeitos de condução graves observados em laminopatias e a ausência de tais defeitos vistos em CMA desmossômica. A CMD associada a *FLNC* é mais maligna, caracterizada por arritmias ventriculares, fibrose miocárdica e alto risco de MSC.² A idade média de início é na quarta década de vida, com presença de ondas T negativas inferolaterais no eletrocardiograma, disfunção de VE leve a moderada, discinesia regional e padrão de cicatriz em anel no VE.²

A presença de certas características de CMA, como ondas T negativas em parede anterior, TVNS ou ondas T negativas em parede anterior, levanta suspeita de um *FLNC*tv¹⁰ subjacente. Além disso, achados de ECG de baixa voltagem podem servir como um marcador diagnóstico.²⁴ Complexos QRS de baixa voltagem são um marcador de risco para eventos arrítmicos em CMA²⁵ e também podem ser relevantes para cardiomiopatias relacionadas a *FLNC*.

Há uma forte correlação entre disfunção do VE e um risco aumentado de resultados adversos de insuficiência cardíaca, como mortalidade relacionada à insuficiência cardíaca, transplante cardíaco e uso de dispositivos de assistência do VE. No entanto, eventos arrítmicos, incluindo MSC e arritmias ventriculares importantes, ocorrem independentemente de baixa FEVE.¹⁰ A marca registrada do fenótipo são as arritmias ventriculares, que são independentes do grau de disfunção do VE, conforme indicado pela falta de correlação com FEVE.¹⁰ Essa falta de correlação destaca a necessidade de estratégias alternativas para estratificar o risco arrítmico e a importância de identificar novos biomarcadores para prever o risco arrítmico.

*FLNC*tv apresenta um risco significativo de arritmias ventriculares com risco de vida, incluindo MSC e arritmias ventriculares graves, comparável a outros genes de alto risco, como *LMNA* e *DSP*.²

As diretrizes da Heart Rhythm Society de 2019 sobre CMA incluíram o *FLNC*, sugerindo que ele seja considerado um marcador de alto risco para MSC.²² Recomendações genéticas específicas de CDI foram incluídas nas diretrizes mais recentes. Existem recomendações específicas para prevenção primária de MSC nesses pacientes quando a FEVE é menor que 45% (Classe de Recomendação IIa).²⁶

Estão associadas a um risco aumentado de MSC variantes patogênicas e provavelmente patogênicas em genes específicos: *FLNC*, *DES*, *DSP*, *PLN*, *LMNA*, *TMEM43*, *RBM20*.²² Evidências recentes sugerem que o fenótipo desempenha um papel no risco de MSC, com pacientes abrigando variantes causadoras de doenças em *PLN*, *DSP*, *LMNA*, *FLNC*, *TMEM43* e *RBM20* tendo uma taxa substancialmente maior de eventos arrítmicos graves do que outras causas de CMD, independentemente da FEVE.¹⁶

Miocardite, por critérios clínicos e histológicos, é uma apresentação comum em pacientes com variantes patogênicas de *FLNC*.²⁶ O risco arrítmico e o risco de MSC parecem ser elevados durante períodos de inflamação miocárdica em pacientes com variantes em *FLNC*.²⁶

Artigo de Revisão

A prevalência de variantes patogênicas pode chegar a 50% dos casos de miocardite, dependendo da população estudada, sendo os genes mais comumente identificados *DSP*, *TTN*, *FLNC* e *RBM20*.²³ Em uma coorte de 21 casos de miocardite recorrente, foi descoberto que aproximadamente um terço dos pacientes apresentava uma variante patogênica ou provavelmente patogênica sem descrição prévia na literatura, afetando principalmente o gene *DSP*.²⁷

Cardiomiopatia hipertrófica

CMH é uma doença cardíaca hereditária comum, caracterizada principalmente por hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) na ausência de outras doenças cardíacas, sistêmicas ou metabólicas que possam produzir a magnitude de hipertrofia observada em um determinado paciente. Nessas condições, uma variante do sarcômero causadora da doença (ou relacionada a ele) é identificada, ou a etiologia genética permanece indeterminada.¹⁶

A CMH é considerada uma doença hereditária com um padrão de herança autossômico dominante. Vários genes, principalmente genes que codificam proteínas do sarcômero, são responsáveis por mais da metade dos casos de CMH.¹⁵ Variantes *missense* de *FLNC* foram associadas ao fenótipo de CMH desde a co-segregação da variante p.Ala1539Thr com CMH, sendo posteriormente descritas seis variantes *missense* adicionais segregando em 8 famílias.¹¹ Esses autores também demonstraram que as variantes de *FLNC* afetam a estrutura do músculo cardíaco, mostrando que a análise histológica do músculo cardíaco revelou anormalidades sarcoméricas marcantes, incluindo desordem miofibrilar, agregados sarcoméricos e fibrose não observadas em corações de controle de três pacientes com CMH sem variantes em *FLNC* ou de um indivíduo saudável.¹¹ Essas variantes *missense* são distribuídas em vários domínios da proteína filamina C; no entanto, como afirmado anteriormente, parece haver um *cluster* em ROD2.1.¹⁵ Pacientes com cardiomiopatia relacionada a *FLNC* raramente apresentam miopatia esquelética. Os pacientes afetados por variantes *missense* *FLNC* apresentam um risco maior de MSC do que pacientes com CMH sem variantes patogênicas.¹⁵ Embora as variantes *FLNC* sejam responsáveis por apenas 2% dos casos de CMG com variantes identificadas, os indivíduos afetados frequentemente apresentam fenótipos e resultados clínicos graves.^{11-13,15}

Embora alguns estudos tenham vinculado variantes *missense* em *FLNC* à CMH, a prevalência dessas variantes *missense* em *FLNC* em bancos de dados populacionais é significativamente maior (4%) do que o esperado com base na prevalência conhecida de CMH (0,2%). Consequentemente, as variantes do *FLNC* são comuns em pacientes com CMH e indivíduos saudáveis e, inicialmente, esse assunto levantou questões sobre a associação dessas variantes com manifestações clínicas e prognóstico em pacientes com CMH. Um estudo de triagem em larga escala em *FLNC* em 448 pacientes com CMH e 450 controles saudáveis identificou 20 variantes candidatas em *FLNC* (1 nonsense e 19 *missense*). As análises de patogenicidade classificaram 6 das variantes candidatas como provavelmente patogênicas, 10 como variante de significado incerto e 4 como provavelmente

benignas. Os autores propuseram que as variantes *missense* do *FLNC* podem estar associadas ao desenvolvimento do fenótipo CMH.¹²

A variante *FLNC*: p.Ile1937Asn foi recentemente identificada em uma grande família de descendência franco-canadense com excelentes dados de segregação. Os dados de caracterização clínica mostram que nenhum dos pacientes afetados apresentou obstrução dinâmica do VE. O fenótipo CMH é caracterizado por hipertrofia septal ou difusa do VE, e não há casos de CMH apical isolada ou aneurismas apicais do VE.²¹

Cardiomiopatia restritiva

CMR é uma forma rara de doença do músculo cardíaco caracterizada por disfunção diastólica ventricular com função sistólica preservada.²⁸ Análises genéticas revelaram várias variantes genéticas patogênicas candidatas em pacientes com CMR, principalmente nos genes *TNNI3*, *TNNT2*, *MYL2*, *FLNC* e *MYH7*.²⁸⁻³⁰

Padrões restritivos de enchimento do VE foram observados no início do curso da doença. Estudos anteriores mostraram que formas restritivas de CMH representam um subtipo incomum, respondendo por cerca de 1,5% dos casos de CMH.^{21,31}

A associação entre CMR e variante em *FLNC* foi descrita em associação com outros fenótipos, incluindo arritmias supraventriculares, alta prevalência de fibrilação atrial, cardiomiopatias atriais, disfunção diastólica e graus variáveis de miopatia.³¹⁻³⁴

Uma revisão de todas as variantes anteriormente *missense* em *FLNC* associadas ao CMR mostra um ponto crítico “mutacional” localizado nos domínios de repetição semelhantes a Ig 18 a 21, uma região-chave para interações com diversas proteínas estruturais e de sinalização.^{32,35}

Variantes raras do tipo *missense* no domínio ROD2 do gene *FLNC*, afetando domínios semelhantes a Ig de 18 a 21 (d18-21), apresentam um fenótipo singular de “miocárdio dente de serra”, consistindo em um fenótipo CMH/CMR grave com uma hipertrofia incomum de VE em dente de serra e recessos miocárdicos profundos, sintomas de IC e disfunção diastólica.³⁶ Este domínio ROD2 é essencial para a dimerização do *FLNC* e aquisição de estrutura de proteína secundária.¹ Este *cluster* d18-21 interage com proteínas do disco Z, desenvolvimento muscular e proteínas relacionadas à contração e é um ponto crítico para a fosforilação de proteínas.³⁶ Portanto, variantes do tipo *missense* no subdomínio ROD2 podem precipitar uma proteína mal dobrada e reticulação prejudicada, levando à desordem do sarcômero e comprometimento da mecanotransdução.^{1,36}

Na apresentação pediátrica da CMR, variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas são identificadas em 50% dos pacientes.²⁸ Os sintomas de insuficiência cardíaca se desenvolvem em idade jovem, resultando em transplante cardíaco precoce.³³

Miopatias esqueléticas e miofibrilares

O termo filaminopatia foi introduzido após uma mutação truncada no domínio de dimerização *FLNC* ter se mostrado

responsável por uma doença muscular devastadora.³⁵ Os primeiros sintomas de fraqueza muscular proximal precedem os músculos distais e respiratórios que são afetados ao longo da progressão da doença.³⁵ Os sintomas geralmente se apresentam após a quarta década de vida, possivelmente como resultado de deficiências relacionadas ao tempo na maquinaria que é responsável pelo descarte de proteínas danificadas.³⁵ As biópsias musculares demonstram sinais típicos de miopatia miofibrilar, incluindo desintegração de miofibrilas e agregação intracelular de proteínas.³⁵ Essa formação de agregados de proteínas desmina-positivos é necessária para o diagnóstico de miopatia miofibrilar.³⁵

Variantes nonsense no domínio ROD que levam à instabilidade do RNA, haploinsuficiência com diminuição dos níveis de expressão de *FLNC* nas fibras musculares e anormalidades miofibrilares estão associadas a anormalidades miopáticas inespecíficas sem patologia de miopatia miofibrilar.³⁵

As características musculares da miopatia miofibrilar associada a *FLNC* são o envolvimento simétrico dos músculos proximais nas extremidades inferiores, fraqueza respiratória durante o curso da doença e um conjunto específico de características de imagem para envolvimento muscular.³⁷ Cerca de um terço da miopatia miofibrilar da *FLNC* mostrou envolvimento cardíaco. Já as miopatias distais devido a variantes em *FLNC* são caracterizadas por fraqueza nos músculos da mão e da panturrilha com início no início da idade adulta. As variantes em *FLNC* previamente identificadas na miopatia miofibrilar são, em sua maioria, variantes sem perda de função, incluindo *missense* e *in-frame indels*. O mecanismo dessas variantes para miopatia induzida por *FLNC* é atribuído à agregação de *FLNC* e proteínas de ligação a *FLNC* no músculo e no sarcômero.³⁵ Os diferentes fenótipos clínicos das miopatias estão resumidos na Tabela 1.

Ressonância magnética cardíaca e cardiomiopatias por *FLNC*

Ressonância magnética cardíaca (RMC) é uma ferramenta poderosa para avaliar o impacto de mutações em *FLNC* no tecido cardíaco. A RMC pode fornecer insights detalhados sobre estrutura e função do miocárdio. A RMC permite a avaliação precisa da fibrose miocárdica, anormalidades do movimento da parede e outras alterações fisiopatológicas que resultam de cardiomiopatias genéticas. Particularmente, o uso do realce tardio de gadolínio (RTG) surgiu como uma técnica de imagem crítica para detectar áreas de fibrose miocárdica, que é um

marcador de risco importante. Ao integrar testes genéticos com achados de RMC, os clínicos podem obter uma compreensão mais precisa da doença, melhorando a previsão de risco e informando estratégias de gerenciamento individualizadas para pacientes com cardiomiopatias relacionadas a *FLNC*.³⁸

Caso clínico com descrição do fenótipo

Paciente de 44 anos sofreu uma parada cardiorrespiratória enquanto estava parado com sua motocicleta no semáforo. Outros motoristas observaram a motocicleta tombando e auxiliaram nas manobras de ressuscitação. A parada cardiorrespiratória ocorreu quase em frente ao hospital e o paciente foi transportado prontamente ao setor de emergência. Foi identificado ritmo de fibrilação ventricular procedendo-se com desfibrilação e retorno à circulação espontânea. O paciente foi submetido a cineangiogramografia sem doença coronariana obstrutiva evidente. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal, baixa voltagem do QRS e inversão da onda T nas derivações laterais e de membros, além de extrassístoles ventriculares (Figura 2). A RMC revelou realce tardio de gadolínio com padrão ring-like nas paredes inferior e lateral do VE, juntamente com função ventricular limitrofe, com uma fração de ejeção de 45%. Foi realizado teste genético por um exoma com análise de painel de miocardiopatias e foi identificada uma variante patogênica *FLNC*: c.5558_5559delAT p.Tyr1853fs. O paciente foi submetido ao implante de CDI.

Conclusão

Relevância clínica das variantes em *FLNC* em cardiomiopatias

Variantes patogênicas no gene *FLNC* estão associadas a um espectro de fenótipos de cardiomiopatia, incluindo dilatada, arritmogênica, hipertrófica e restritiva. Na prática, vários graus de sobreposição fenotípica podem ser observados, particularmente entre CMD e CMA, bem como entre CMH e CMR. Fenótipos cardíacos por *FLNC* estão relacionados a um curso clínico mais agressivo, e essa preocupação não se limita apenas as variantes truncadas *FLNC*, mas também pode ser causada por variantes *missense*, que são importantes no manejo clínico e desfecho desses pacientes.

Perspectivas: Direções futuras na pesquisa e gestão clínica da *FLNC*

Esta revisão destaca a necessidade de expandir os mecanismos subjacentes associados às variantes *FLNC*,

Tabela 1 – Tipo de Variantes Genéticas de *FLNC* e Características das Miopatias

Gene	Tipo de variante	Fisiopatologia	Fenótipo clínico
<i>FLNC</i>	<i>Missense</i> ou <i>In-frame indels</i>	Formação de agregados proteicos desmina-positivos	miopatia miofibrilar
<i>FLNC</i>	<i>Nonsense</i>	Diminuição dos níveis de expressão de <i>FLNC</i> nas fibras musculares	miopatia distal

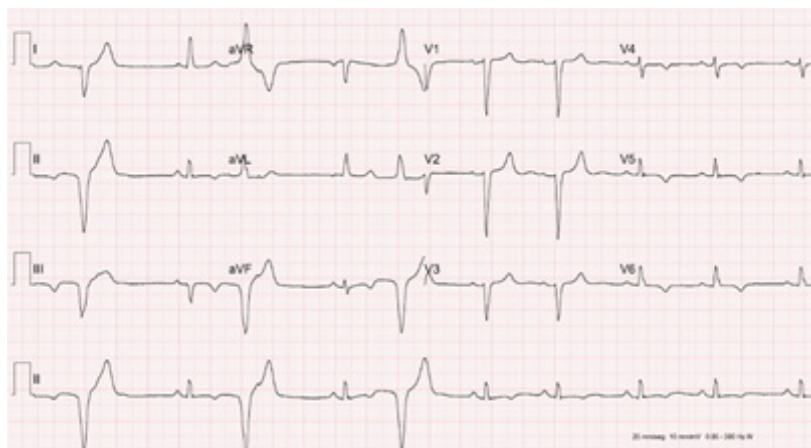


Figura 2 – Eletrocardiograma mostrando ritmo sinusal, baixa voltagem do QRS e inversão da onda T nas derivações laterais e dos membros, além de extrassístoles ventriculares.

seus tipos e apresentações fenotípicas associadas. A contribuição potencial de variantes genéticas adicionais e a melhor compreensão da interação complexa com outros fatores genéticos e ambientais são desafios-chave a serem enfrentados.

Em conjunto, fica claro que indivíduos e famílias com cardiomiopatias hereditárias de alto risco requerem cuidados integrados especializados para incorporar perfeitamente as crescentes evidências genéticas benéficas para melhorar a estratificação de risco e o manejo desses pacientes.

Agradecimentos

Agradecemos profundamente aos pacientes e familiares afetados por cardiomiopatias, cuja resiliência e coragem inspiram nossa pesquisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Olivetti N, Linnenkamp B; Obtenção de dados: Olivetti N, Pagotti M, Carvalho MLP, Andrade F, Senra PM, Santos BM, Mizuta MH; Análise e interpretação dos dados: Pagotti M,

Andrade F, Senra PM; Redação do manuscrito: Olivetti N, Linnenkamp B, Sacilotto L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Sacilotto L, Krieger JE, Santos BM, Mizuta MH.

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 JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, van den Enden ATJM, 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.
- 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.
- 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.
- Alsubhi A, Aldarwish M, Agrawal PB, Al Tala SM, Eldadah O, Alghamdi AA, et al. A Child with Dilated Cardiomyopathy and Homozygous Splice Site Variant in FLNC Gene. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;38:101027. doi: 10.1016/j.jymgmr.2023.101027.
- Reinstein E, Gutierrez-Fernandez A, Tzur S, Bormans C, Marcu S, Tayeb-Fligelman E, et al. Congenital Dilated Cardiomyopathy Caused by Biallelic Mutations in Filamin C. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(12):1792-6. doi: 10.1038/ejhg.2016.110.
- Nozari A, Aghaei-Moghadam E, Zeinaloo A, Mollazadeh R, Majnoon MT, Alavi A, et al. A Novel Splicing Variant in FLNC Gene Responsible for a Highly Penetrant Familial Dilated Cardiomyopathy in an Extended Iranian Family. *Gene*. 2018;659:160-7. doi: 10.1016/j.gene.2018.03.044.

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. 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.
9. Brun F, Gigli M, Graw SL, Judge DP, Merlo M, Murray B, et al. FLNC Truncations Cause Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Med Genet.* 2020;57(4):254-7. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106394.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Janin A, N'Guyen K, Habib G, Dauphin C, Chanavat V, Bouvagnet P, et al. Truncating Mutations on Myofibrillar Myopathies Causing Genes as Prevalent Molecular Explanations on Patients with Dilated Cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2017;92(6):616-23. doi: 10.1111/cge.13043.
15. Cui H, Wang J, Zhang C, Wu G, Zhu C, Tang B, et al. Mutation Profile of FLNC Gene and Its Prognostic Relevance in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6(6):1104-13. doi: 10.1002/mgg3.488.
16. 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.
17. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, Espinosa MÁ, Navarro M, Gallego-Delgado M, et al. Association of Genetic Variants with Outcomes in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(17):1682-99. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.039.
18. Horvat C, Johnson R, Lam L, Munro J, Mazzarotto F, Roberts AM, et al. A Gene-Centric Strategy for Identifying Disease-Causing Rare Variants in Dilated Cardiomyopathy. *Genet Med.* 2019;21(1):133-43. doi: 10.1038/s41436-018-0036-2.
19. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, Henkens MTHM, Raafs A, Wang P, et al. Implications of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(5):476-87. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003031.
20. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *J Arrhythm.* 2022;38(4):491-553. doi: 10.1002/joa3.12717.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Hall CL, Akhtar MM, Sabater-Molina M, Futema M, Asimaki A, Protonotarios A, et al. Filamin C Variants are Associated with a Distinctive Clinical and Immunohistochemical Arrhythmogenic Cardiomyopathy Phenotype. *Int J Cardiol.* 2020;307:101-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.09.048.
25. Olivetti NQS, Sacilotto L, Wulkan F, Pessente G, Carvalho MLP, Moleta D, et al. Clinical Features, Genetic Findings, and Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Data from a Brazilian Cohort. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2023;16(2):e011391. doi: 10.1161/CIRCEP.122.011391.
26. 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):ytac111. doi: 10.1093/ehjcr/ytac111.
27. Ollitrault P, Al Khoury M, Troadec Y, Calcagno Y, Champ-Rigot L, Ferchaud V, et al. Recurrent Acute Myocarditis: An Under-Recognized Clinical Entity Associated with the Later Diagnosis of a Genetic Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:998883. doi: 10.3389/fcvm.2022.998883.
28. Ishida H, Narita J, Ishii R, Suginohe H, Tsuru H, Wang R, et al. Clinical Outcomes and Genetic Analyses of Restrictive Cardiomyopathy in Children. *Circ Genom Precis Med.* 2023;16(4):382-9. doi: 10.1161/CIRCGEN.122.004054.
29. Rindler TN, Hinton RB, Salomonis N, Ware SM. Molecular Characterization of Pediatric Restrictive Cardiomyopathy from Integrative Genomics. *Sci Rep.* 2017;7:39276. doi: 10.1038/srep39276.
30. Kostareva A, Kiselev A, Gudkova A, Frishman G, Ruepp A, Frishman D, et al. Genetic Spectrum of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Uncovered by Next-Generation Sequencing. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163362. doi: 10.1371/journal.pone.0163362.
31. Vio R, Angelini A, Basso C, Cipriani A, Zorzi A, Melacini P, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy and Primary Restrictive Cardiomyopathy: Similarities, Differences and Phenocopies. *J Clin Med.* 2021;10(9):1954. doi: 10.3390/jcm10091954.
32. Roldán-Sevilla A, Palomino-Doza J, Juan J, Sánchez V, Domínguez-González C, Salguero-Bodes R, et al. Missense Mutations in the FLNC Gene Causing Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12(3):e002388. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002388.
33. 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.
34. Tucker NR, McLellan MA, Hu D, Ye J, Parsons VA, Mills RW, et al. Novel Mutation in FLNC (Filamin C) Causes Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(6):e001780. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001780.
35. Fürst DO, Goldfarb LG, Kley RA, Vorgerd M, Olivé M, van der Ven PF. Filamin C-Related Myopathies: Pathology and Mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013;125(1):33-46. doi: 10.1007/s00401-012-1054-9.
36. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Santos-Mateo JJ, Fernández A, García-Hernández S, Ramos KA, et al. ROD2 Domain Filamin C Missense Mutations Exhibit a Distinctive Cardiac Phenotype with Restrictive/Hypertrophic Cardiomyopathy and Saw-Tooth Myocardium. *Rev Esp Cardiol.* 2023;76(5):301-11. doi: 10.1016/j.rec.2022.08.002.

Artigo de Revisão

37. Kley RA, Serdaroglu-Oflazer 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/aws200.
38. 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.



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