

Miopatia Proximal, uma variante patogênica no Éxon 12 do Gene FLNC

Proximal Myopathy, a pathogenic variant in Éxon 12 of the FLNC Gene

Miopatía Proximal, una variante patógena del Exón 12 del gen FLNC

Elísio Roberto de Oliveira Filho^{1*}.

RESUMO

Objetivo: Relatar uma variante patogênica de miopatia proximal. **Detalhamento do caso:** Trata-se de paciente do sexo masculino de 39 anos, com histórico progressivo de fraqueza muscular. Em 2017, apresentou dor de forte intensidade no ombro direito com diminuição progressiva da força muscular na parte proximal do membro superior direito, antes não presenciada. O exame físico, evidenciou fraqueza muscular grau de força 4/5 e, no membro superior direito, grau de força muscular 3/4. Notou-se atrofia no músculo deltoide e infraespinhoso à direita. Exames complementares apresentaram uma dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) e creatina quinase massa (CKMB) elevadas: 538ng/ml e 7,13ng/ml respectivamente. A eletroneuromiografia registrou potenciais polifásicos nos músculos bíceps direito e infraespinhoso à direita, demais sem alterações. O painel gênico para miopatia evidenciou uma variante patogênica no éxon 12 do gene filamin C (FLNC), não identificada no banco de dados do exoma. Dessa forma estamos diante de uma nova miopatia proximal, antes não relatada. **Considerações finais:** As mutações heterozigotas do gene FLNC, é a causa da Miopatia Distal tipo 4 e, da Miopatia Miofibrilar Tipo 5, porém o caso descrito, mostrou um padrão diferente de envolvimento muscular diferente da miopatia distal do tipo 4 bem como da Miopatia Miofibrilar.

Palavras-chave: Miopatia, Gene FLNC, Eletroneuromiografia.

ABSTRACT

Objective: To report a pathogenic variant of proximal myopathy. **Case details:** This is a 39-year-old male patient with a previous history of muscle weakness. In 2017, he presented severe pain in the right shoulder with progressive decrease in muscle strength in the proximal part of the right upper limb, which had not been seen before. Physical examination showed muscle weakness grade 4/5 and, in the right upper limb, muscle strength grade 3/4. Atrophy was noted in the right deltoid and infraspinatus muscle. Complementary tests showed an elevated creatine phosphokinase (CPK) and creatine kinase mass (CKMB) dosage: 538ng/ml and 7.13ng/ml respectively. Electroneuromyography recorded polyphasic potentials in the right biceps and right infraspinatus muscles, others without alterations. The gene panel for myopathy evidenced a pathogenic variant in exon 12 of the philamine C gene (FLNC), not identified in the exome database. Thus, we are facing a new proximal myopathy, previously unreported. **Final considerations:** The heterozygous mutations of the FLNC gene are the cause of Distal Myopathy type 4 and Myofibrillar Myopathy Type 5, but the case described showed a different pattern of muscle involvement different from distal myopathy type 4 as well as from Myofibrillar Myopathy.

Key words: Myopathy, FLNC gene, Electroneuromyography.

RESUMEN

Objetivo: Informar una variante patogénica de miopatía proximal. **Detalles del caso:** este es un paciente masculino de 39 años con antecedentes de debilidad muscular. En 2017 presentó dolor severo en el hombro derecho con disminución progresiva de la fuerza muscular en la parte proximal del miembro superior derecho, que no se había visto antes. El examen físico mostró debilidad muscular grado 4/5 y, en el miembro superior

¹ Instituto de Neurologia e Neurofisiologia do Centro-Oeste (INCEO), Pará de Minas – MG.

*E-mail: elisioroberto@icloud.com

derecho, fuerza muscular grado 3/4. Se observó atrofia en el músculo deltoides e infraespinoso derecho. Las pruebas complementarias mostraron una dosis elevada de creatina fosfoquinasa (CPK) y creatina quinasa masa (CKMB): 538ng / ml y 7.13ng / ml respectivamente. La electroneuromiografía registró potenciales polifásicos en bíceps derecho e infraespinoso derecho, otros sin alteraciones. El panel de genes de miopatía evidenció una variante patogénica en el exón 12 del gen de la filamina C (FLNC), no identificado en la base de datos del exoma. De esta forma, nos encontramos ante una nueva miopatía proximal, previamente desconocida. **Consideraciones finales:** Las mutaciones heterocigotas del gen FLNC son la causa de la Miopatía Distal tipo 4 y la Miopatía Miofibrilar Tipo 5, pero el caso descrito mostró un patrón de afectación muscular diferente a la miopatía distal tipo 4 así como a la Miopatía Miofibrilar.

Palabras clave: Miopatía, Gen FLNC, Electroneuromiografía.

INTRODUÇÃO

As miopatias são doenças musculares que podem ser hereditárias ou adquiridas. Geralmente se comportam com sinais e sintomas incluindo: câimbras, fraquezas, atrofas musculares e, muitas vezes, mialgias. Devido ao quadro clínico, pode observar-se problemas funcionais na musculatura ocular, facial, faríngea e respiratória. Há uma predileção de acometimento dos músculos proximais se comparados aos distais, porém algumas miopatias hereditárias acometem mais os músculos distais (CARVALHO AAS, et al., 2005; WILLIAMS DR, et al., 2005).

Nas manifestações clínicas quando acometido os músculos oculares nota-se principalmente diplopia, ptose e oftalmoparesia. Em caso de distonia, disfagia, alteração na expressão facial, camptocormia, sugere acometimento facial e/ou faríngeo. Os acometimentos dos músculos respiratórios são mais comumente observados nos estágios avançados das miopatias (BARNES PRJ e HILTON-JONES D, 2003; COCHRANE TI, et al., 2015).

A fadiga muscular é causada pela fraqueza crônica. Ao exame físico do paciente, os reflexos tendíneos não mostram alterações, porém se o acometimento muscular está em fase avançada, o mesmo pode estar ausente. Raramente as miopatias afetam os músculos lisos e cardíacos, predominando dessa forma os músculos esqueléticos. Geralmente não são observados disfunção autonômica e/ou sensoriais nos pacientes portadores de miopatias (CHEVESSIER F, et al., 2015).

As doenças musculares podem ser divididas em: distrofias musculares, miopatia congênita, distrofia miotônica, miopatias inflamatórias e miopatia metabólicas primárias. As distrofias musculares, são patologias progressivas, degenerativa e, de caráter hereditário. A Distrofia de Duchenne é a mais comum delas, provoca incapacidade motora, com piora progressiva e, geralmente se inicia antes dos 5 anos de vida (CARVALHO AAS, et al., 2005; WILLIAMS DR, et al., 2005; CHEVESSIER F, et al., 2015; CARSTEN ALM, et al., 2006).

A miopatia congênita não é degenerativa, porém é de caráter hereditário, pode estar ligado ao X ou de herança autossômica. As principais miopatias congênitas são: multiminocore, centronuclear e miotubular. A distrofia miotônica é de herança autossômica dominante, ocorre contrações musculares após os esforços musculares voluntários. Também conhecida como Doença de Steinert, a progressão da doença cursa com arritmias cardíacas, acometendo o funcionamento cardiovascular (CARSTEN ALM, et al., 2006; WILLIAMS DR, et al., 2005).

As miopatias inflamatórias, provocam uma destruição das fibras musculares devido ao processo inflamatório. Sua origem é idiopática, se caracteriza como doença autoimune e temos as dermatomiosite e polimiosite como os dois principais tipos. As miopatias metabólicas primárias, ocorrem devido à alteração no metabolismo que provoca lesão no tecido muscular, causando as alterações e lesões características (IOANNIDIS NM, et al., 2016; CHEVESSIER F, et al., 2015).

O tratamento das miopatias é muito individualizado e é necessária uma avaliação com equipe multidisciplinária, composta por Médico, Fisioterapeuta, Psicólogo e Terapeuta Ocupacional para definir as metas e tratamentos que serão aplicados de modo a melhorar a qualidade de vida do paciente (COCHRANE TI, et al., 2015; CHEVESSIER F, et al., 2015).

O gene FLNC é responsável por codificar 3 genes da filamina, especificamente a gama filamina. Essas proteínas, no citoplasma cortical, reticula os filamentos de actinas em formas de redes ortogonais. Além do mais, elas participam da ancoragem de proteínas de membrana para o citoesqueleto de actina. São 3 domínios funcionais na filamina: um domínio C-Terminal de auto associação, um domínio de ligação à actina filamentosa N-Terminal e, duas variantes de transcrição que são responsáveis pela codificação de diferentes isoformas que foram encontradas no gene FLNC (LEE HH, et al., 2020; BRUN F, et al., 2020; HALL CL, et al., 2020).

Na miopatia proximal do gene FLNC a doença decorre de mutações na ligação da Actina, no gene FLNC, gene esse que é responsável por codificar a filamina C. Na miopatia miofibrilar ocorre mutações em outras partes da filamina C. A doença supracitada está relacionada ao aumento da afinidade das ligações da actina na filamina C. As mutações heterozigotas do gene FLNC podem causar a Miopatia Distal do Tipo 4 e também da Miopatia Miofibrilar Tipo 5 (LEE HH, et al., 2020; BRUN F, et al., 2020; ALIREZAI N, et al., 2018).

A filamina é uma grande proteína de reticulação da actina, e desempenha um papel central nas células musculares. Ela está envolvida na reorganização do citoesqueleto, no eventos de sinalização, nas funções estruturais nas linhas Z das células musculares. Mantém a miogênese normal e a integridade estrutural das fibras musculares (EVANGELISTA T, et al., 2020; HALL CL, et al., 2020).

O exame físico do paciente visa localizar os grupamentos musculares, assim como excluir doenças que podem mimetizar as miopatias, dentre elas as fraquezas psicogênicas, doença do neurônio motor inferior, neuropatias e doenças de transmissão neuromuscular. A verificação do histórico familiar ajuda em avaliar a probabilidade das miopatias hereditárias, além de poder inserir dados motores que não foram percebidos na primeira infância. Considerada de baixa prevalência e com diversos subtipos, não há dados precisos da prevalência de miopatias no Brasil, mundialmente estima-se uma prevalência $<1 / 1.000.000$, nas miopatias do gene FLNC (LEE HH, et al., 2020; BRUN F, et al., 2020; EVANGELISTA T, et al., 2020).

Os sinais do exame neurológico são imprescindíveis para o diagnóstico das miopatias, inicialmente é necessário saber quais e testar os músculos envolvidos, fazer a gradação da força muscular. Avaliar a abdução, adução, rotação interna e externa do ombro, e extensão e flexão do cotovelo, extensão e flexão do pulso, abdução, flexão e extensão do polegar e dos dedos nos membros superiores. Nos membros inferiores o médico deve avaliar a flexão e extensão do hálux, flexão, eversão e inversão plantar, adução, abdução, extensão e flexão do quadril e pôr fim a extensão e flexão do joelho, além da dorsiflexão do tornozelo (NÓBREGA JAM, MANZANO GM, et al., 2007; CARVALHO AAS, 2005).

Ao testar os flexores do pescoço é recomendado a posição supina e quando for avaliar os extensores do pescoço a posição prona é, a mais adequada. Por fim, avaliar os músculos dos nervos cranianos. Todos os grupos musculares devem ser testados bilateralmente e contra a gravidade preferencialmente. A gradação da força mais utilizada é baseada no *Medical Research Council* (MRC) do Reino Unido. Essa escala varia de 0 a 5 (NÓBREGA JAM, MANZANO GM, et al., 2007; CARVALHO AAS, 2005).

Além do teste de força, a inspeção semiológica é muito importante para avaliar se há presença de hipertrofia ou atrofia muscular, contraturas tendíneas e contrações musculares, além de fasciculações. A próxima etapa é colocar o paciente para realizar provas funcionais, como deambular, pedir para levantar da cadeira, agachar, sentar no solo, subir escadas, andar apoiando o calcanhar e nas pontas dos pés. Pedir o paciente para fazer movimentos e contrações dos músculos da face. E por final realizar o teste sensitivo além do teste de reflexo muscular (BARNES PRJ e HILTON-JONES D, 2003; NÓBREGA JAM e MANZANO GM, et al., 2007; CARVALHO AAS, 2005)

Os padrões de fraqueza são agrupados em 6 grandes grupos: fraqueza predominante na musculatura proximal dos membros inferiores e superiores, fraqueza distal membros superiores ou inferiores, fraqueza distal dos membros superiores associados a membros inferiores, fraqueza proximal em membros superiores, fraqueza dos músculos faríngeos e oculares, e fraqueza dos músculos extensores do pescoço. A fraqueza proximal dos membros superiores, ocorre devido ao acometimento dos músculos peri-escapulares podendo estar associado a fraqueza nos membros inferiores. Quando ocorre o acometimento em membros inferiores

apresenta um padrão denominado padrão escápulooperoneal (BARNES PRJ e HILTON-JONES D, 2003; COCHRANE TI, et al., 2015; WILLIAMS DR, et al., 2005).

Os exames complementares para o diagnóstico das miopatias envolve: exames laboratoriais, que envolve a dosagem das enzimas séricas de origem muscular. O exame de eletroneuromiografia, que irá avaliar o estudo da condução nervosa e, a eletromiografia por agulha. Os estudos genéticos moleculares, também denominados de painel genético e, por conseguinte a biópsia muscular (NÓBREGA JAM e MANZANO GM, et al., 2007; COCHRANE TI, et al., 2015). O objetivo desse estudo, portanto, é apresentar um relato que envolve uma miopatia proximal com mutações do gene FLNC, apresentando um padrão gênico e anatômico diferentes dos descritos até o presente momento na literatura.

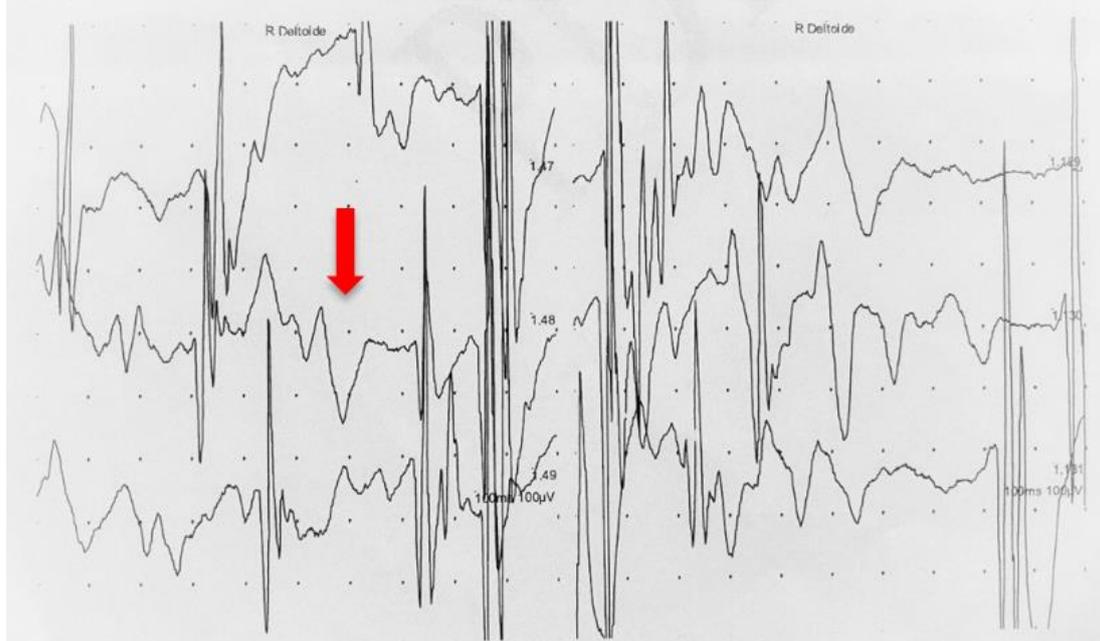
DETALHAMENTO DO CASO

Trata-se de paciente do sexo masculino, 39 anos, pardo, que há 4 anos apresentou dor de forte intensidade no ombro direito. Inicialmente foi realizado o preenchimento completo da anamnese e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O paciente relatou que houve franca melhora da dor, seguido por diminuição da força muscular na parte proximal do membro superior direito, mais no bíceps direito. Não apresentou dormência nem queixas no membro superior esquerdo e membros inferiores, não apresentou fasciculações, sem queixas bulbares e reflexos simétricos.

Nos exames laboratoriais as dosagens séricas das enzimas musculares creatinofosfoquinase (CPK) e creatina quinase massa (CKMB), estavam aumentadas: 538ng/ml e 7,13ng/ml, respectivamente (VR: 171ng/ml e 5ng/ml), assim como a proteína C reativa: positivo, 1:1 = 6mg/L (VR:< 6,00mg/L). A dosagem de aldolase, proteínas totais e frações, FAN, estavam dentro dos valores de normalidade.

O estudo da condução nervosa motora e sensitiva estava normal, a eletromiografia apresentava padrão neurogênico crônico em músculo deltoide e dentado anterior (**Figura 1**) e os potenciais polifásicos estavam com amplitudes diminuídas e duração aumentada, principalmente em bíceps direito e infra espinhoso direito (**Figura 2A**). Os demais grupamentos musculares, assim como o membro superior esquerdo e membros inferiores bilaterais, estavam normais (**Figura 2B**).

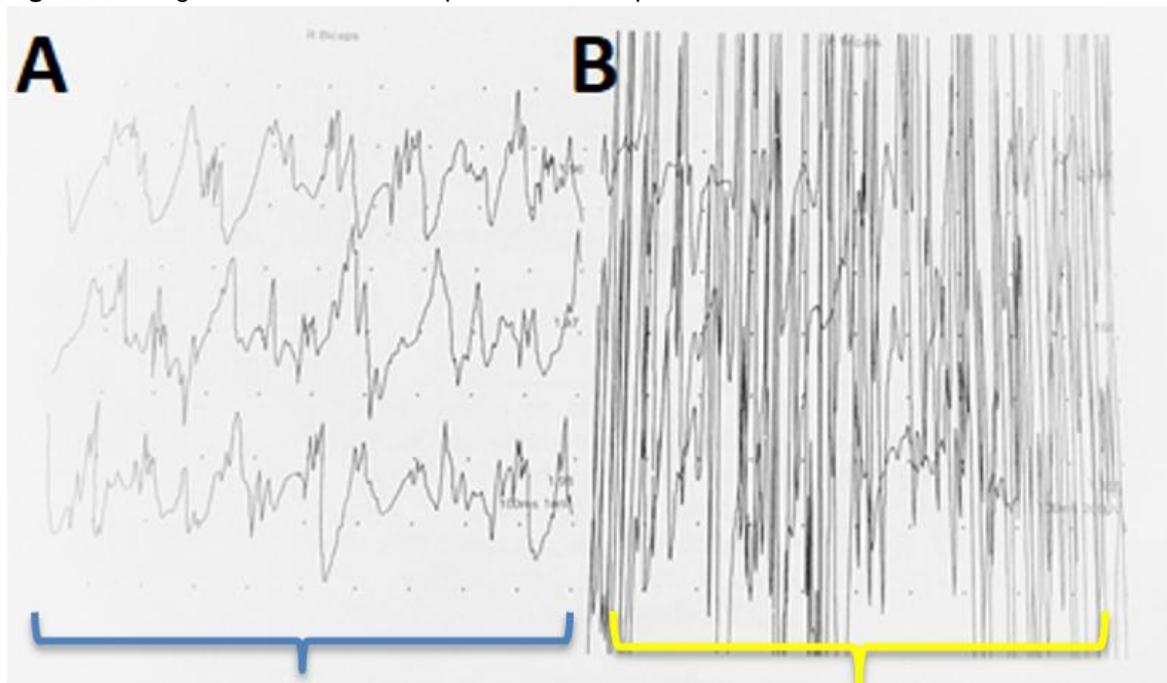
Figura 1 - Miografia do músculo deltoide direito apresentando padrão neurogênico crônico.



Legenda: Seta: Aumento da frequência dos potenciais polifásicos.

Fonte: Oliveira Filho ER, 2021.

Figura 2 - Miografia do músculo bíceps direito e tríceps direito.



Legenda: A: músculo bíceps direito apresentando potenciais polifásicos, com frequência aumentada. B: músculo tríceps direito sem alterações. **Fonte:** Oliveira Filho ER, 2021.

O painel gênico para miopatias detectou que o paciente era heterozigoto para a variante provavelmente patogênica c.1895C>A p.(Pro632His) no gene FLNC. As mutações heterozigotas do gene FLNC são a causa da Miopatia Distal Tipo 4 (OMIM#614065) e também da Miopatia Miofibrilar Tipo 5 (OMIM#609524). Porém o paciente do relato não apresentava sinais e sintomas de Miopatia Distal do Tipo 4 ou de Miopatia Miofibrilar Tipo 5 pois os músculos envolvidos eram os proximais do membro superior direito.

Como desfecho do caso, após definição diagnóstica de Miopatia Proximal, o paciente foi encaminhado para seguimento com fisioterapia que é recomendada no tratamento das miopatias. Exercícios como os de alongamento e fortalecimento proporcionam um aumento da força muscular preservando as fibras do tecido. Como resultado desse tratamento espera-se uma maior flexibilidade e diminuição das contraturas além de um melhor controle da dor.

DISCUSSÃO

Conforme exposto, o presente relato envolve uma miopatia proximal com mutações do gene FLNC, apresentando um padrão gênico e anatômico diferentes dos descritos até o presente momento na literatura. O painel gênico com dados do Exoma, onde estão catalogadas mais de 120.000 amostras, não foi possível a classificação dessa miopatia em distal do tipo 4 ou Miofibrilar do tipo 5. Além dos achados gênicos, seu acometimento anatômico ocorreu de forma unilateral (à direita) e em músculos proximais, e não distais como na miopatia distal do tipo 4. Diante do exposto justifica-se a necessidade desse relato antes não descrito na literatura (LEE HH, et al., 2020; EVANGELISTA T, et al., 2020).

O painel genético do paciente mostrou a variante de mudança de sentido (missense) c.1895C>A p.(Pro632His), que não está descrita em pacientes com a Miopatia Distal Tipo 4 ou Miopatia Miofibrilar Tipo 5. Entretanto, a variante tem características patogênicas e foi classificada como deletéria pelo programa SIFT (escore = 0), como "causadora de doença" pelo programa Mutation Taster (escore = 1) e como "provavelmente causadora de dano" pelo programa Polyphen-2 (escore = 0,999). SIFT, Mutation Taster e Polyphen-2 são ferramentas informáticas in silico de predição do possível impacto de uma substituição de aminoácidos sobre a estrutura e função de proteínas humanas, principalmente com base em conservação

evolucionária e diferença físico-química entre os aminoácidos trocados na variante de troca de sentido (missense) (QUANG D, et al., 2015; JAGADEE SH KA, et al., 2016).

A variante de interesse foi adicionalmente estudada utilizando o programa REVEL (Rare and Exome Variant Ensemble Learner), um método que analisa a patogenicidade de variantes de troca de sentido tomando como base 13 ferramentas informáticas de predição do possível impacto de uma substituição de aminoácidos sobre a estrutura e função de proteínas humanas (SIFT, PolyPhen-2, mutation Taster, MutPred, FATHMM, VEST, PROVEAN, Mutation Assessor, LRT, GERP, SiPhy, phyloP e phastCons) (IOANNIDIS NM, et al., 2016; EVANGELISTA T, et al., 2020).

O programa REVEL foi desenvolvido com aprendizado de máquina treinado com variantes conhecidamente patogênicas e conhecidamente neutras, excluindo as variantes que já haviam sido testadas na caracterização de suas ferramentas individuais. Para a variante c.1895C>A p.(Pro632His) no gene FLNC foi obtido o elevado escore de 0,965, que é alcançado por menos de 0,5% das variantes neutras (QUANG D, et al., 2015; JAGADEE SH KA, et al., 2016).

Essa variante também foi classificada como "patogênica" pelo programa ClinPred (escore = 0,965), como "provavelmente patogênica" pelo programa PrimateAI (escore = 0,898), como "provavelmente patogênica" pelo programa M-CAP (escore = 0,082) e como "deletéria" pelo programa DANN ($p > 0,995$). O programa ClinPred utiliza dois algoritmos de aprendizado de máquina que adotam os escores de patogenicidade conhecidos e, adicionalmente, incorporam frequências alélicas da população geral. O programa PrimateAI utiliza um algoritmo de aprendizado de máquina treinado em escores de patogenicidade de seis espécies de primatas (QUANG D, et al., 2015; ALIREZAIE N, et al., 2018; SUNDARARN L, et al., 2018).

O programa Mendelian Clinically Applicable Pathogenicity (M-CAP) usa o Algoritmo de Potenciação do Gradiente, uma técnica de aprendizado de máquinas baseado nos escores existentes de patogenicidade e medidas diretas de conservação evolucionária. Ele corretamente descarta 60% das variantes de troca de sentido que tem significado incerto, com uma sensibilidade de 95%. DANN (*Deleterious Annotation of Genetic Variants Using Neural Networks*) é um programa de aprendizado de máquina baseado em uma rede neuronal complexa (QUANG D, et al., 2015; ALIREZAIE N, et al., 2018; SUNDARARN L, et al., 2018; JAGADEE SHKA, et al., 2016).

A variante c.1895C>A p.(Pro632His), no gene FLNC não foi encontrada nenhuma vez em mais de 120.000 exomas de pacientes saudáveis de populações mundiais. Dessa forma a variante c.1895C>A p.(Pro632His) no gene FLNC é patogênica (CHEVESSIER F, et al., 2015; WILLIAMS DR, et al., 2005).

O caso clínico supracitado mostrou uma Miopatia Proximal em heterozigose no gene FLNC, sendo que o esperado seria uma Miopatia Distal Tipo 4 ou Miopatia Miofibrilar Tipo 5. Portanto estamos diante de uma variante patogênica de Miopatia Proximal em mutação heterozigota c.1895C>A p.(Pro632His) no Exon 12 do gene FLNC.

O presente relato, portanto, traz à tona a necessidade da inclusão da nova variante patogênica do gene FLNC como um tipo de Miopatia Proximal. Ainda se faz necessário novos estudos e revisões de casos já relatados, afim de se encontrar correlação entre os achados desse estudo e endossar esse tipo de Miopatia Proximal. Dessa forma, contribuí cientificamente ao demonstrar uma patologia, impulsionando estudos futuros, principalmente na área da neurofisiologia. Destaca-se o uso do exame de eletroneuromiografia como complemento aos testes laboratoriais e estudos genéticos das miopatias.

REFERÊNCIAS

1. ALIREZAIE N, et al. Prediction Tool to Identify Disease-Relevant Nonsynonymous Single-Nucleotide Variants. *Am J Hum Genet*, 2018; 103(4):474-483.
2. BARNES PRJ, HILTON-JONES D. *Myopathies in clinical practice*, 1st ed. London: Martin Dunitz, 2003; 260p.
3. BRUN F, et al. Os truncamentos FLNC causam cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. *J Med Genet*, 2020; PMID 31924696.

4. CARSTEN ALM, et al. Distrofia muscular de Emery-Dreifuss: relato de caso. *Arq. Neuro-Psiquiatria*, 2006; 64 (2a).
5. CARVALHO AAS. Miopatias. *Revista Neurociências*, 2005; 13(3).
6. CHEVESSIER F, et al. Myofibrillar instability exacerbated by acute exercise in filaminopathy. *Hum. Molec. Genet*, 2015; 24: 7207-7220.
7. COCHRANE TI, et al. *Myopathies*, Ontario, Canada, 2015; 370p.
8. EVANGELISTA T, et al. Uma mutação heterozigótica no gene da filamina C causa uma miopatia nemalina incomum com fibras anulares. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2020; PMID 32607581.
9. HALL CL, et al. O perfil de transcriptoma baseado em sequenciamento de RNA de tecido cardíaco implica novos mecanismos de doença putativos na cardiomiopatia arritmogênica associada a FLNC. *Int J Cardiol*, 2020; PMID 31843279.
10. IOANNIDIS NM, et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. *Am J Hum Genet*, 2016; 99(4):8 77-885.
11. JAGADEE SHKA, et al. M-CAP eliminates a majority of variants of uncertain significance in clinical exomes at high sensitivity. *Nat Genet*, 2016; 48(12):1581-1586.
12. LEE HH, et al. Caracterização clínica e patológica da miopatia miofibrilar relacionada ao FLNC causada pela variante. *Clin Genet, Hog Kong*, 2020; PMID 32022900.
13. NÓBREGA JAM, MANZANO GM. *Manual de eletroneuromiografia e potenciais evocados cerebrais para a prática clínica*. São Paulo: Atheneu, 2007; 70p.
14. QUANG D, et al. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics*, 2015; 31(5):761-3.
15. SUNDARARN L, et al. Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks. *Nat Genet*, 2018; 50(8):1161-1170.
16. WILLIAMS DR, et al. A new dominant distal myopathy affecting posterior leg and anterior upper limb muscles. *Neurology*, 2005; 64: 1245-1254.