

MIOPATIA PROXIMAL, UMA VARIANTE PATOGENICA NO EXON 12 DO GENE FLNC

PROXIMAL MYOPATHY, A PATHOGENIC VARIANT IN EXON 12 OF THE FLNC GENE

Elísio Roberto de Oliveira Filho,¹ Elísio Roberto de Oliveira Filho,²

RESUMO

Relatamos o caso de um homem de 39 anos, que há 4 anos, apresentou dor de forte intensidade no ombro direito, com franca melhora da dor, seguido por diminuição da força muscular na parte proximal do membro superior direito. O exame físico mostrou-se atrofia leve no músculo deltoide e infraespinhoso à direita, fraqueza em membro superior direito. A dosagem de CPK e CKMB estão elevadas; 538 e 7,13 respectivamente. Foi realizado eletroneuromiografia registrando potenciais polifásicos apenas nos músculos bíceps e infraespinhoso à direita. Foi realizado o painel gênico para miopatia, com resultado: Variante c.1895C>A p.(Pro632His) no Exon 12 do gene FLNC (NM_001458.4). Foi indicado fisioterapia. A fadiga, mialgia e câimbras são extremamente comuns nas miopatia, contudo o caso supracitado, não envolveu os músculos distais, mas sim os proximais. As mutações heterozigotas do gene FLNC é a causa da Miopatia Distal tipo 4 e, da Miopatia Miofibrilar Tipo 5, porém o caso supracitado, mostrou um padrão diferente de envolvimento muscular e alterações histológicas distintas.

Palavras-chave: Miopatia; Gene FLNC; Músculos proximais.

ABSTRACT

We report the case of a 39-year-old man, who for 4 years, had severe pain in his right shoulder, with marked improvement in pain, followed by a decrease in muscle strength in the proximal part of his right upper limb. The physical examination showed mild atrophy in the deltoid and infraspinatus muscle on the right, weakness in the right upper limb. The dosages of CPK and CKMB are high; 538 and 7.13 respectively. Electroneuromyography was performed recording polyphasic potentials only in the biceps and infraspinatus muscles on the right. The gene panel for myopathy was performed, with the result: Variant c.1895C> A p. (Pro632His) in Exon 12 of the FLNC gene (NM_001458.4). Physiotherapy was indicated. Fatigue, myalgia and cramps are extremely common in myopathy, however the aforementioned case did not involve the distal muscles, but the proximal muscles. The heterozygous mutations of the FLNC gene are the cause of Distal Myopathy type 4 and, of Myofibrillar Myopathy Type 5, however the case mentioned above, showed a different pattern of muscle involvement and distinct histological changes.

Keywords: Myopathy; FLNC gene; Proximal muscles.

Miopatia é uma desordem muscular, confinada ao músculo sem alteração estrutural no nervo periférico, podendo ser subdivididas em hereditária ou adquirida, aguda ou crônica. Os sintomas relacionados ao músculo, como fadiga, mialgia, e câimbras são comuns e, a maior parte das miopatia tem baixa prevalência. A maioria das desordens musculares produz

¹ Médico Neurologista, Membro Efetivo da Academia Brasileira de Neurologia e Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica.

² Instituto de Neurologia e Neurofisiologia do Centro-Oeste – INCEO. E-mail: inceoparademinas@gmail.com

fraqueza e atrofia muscular especialmente dos músculos proximais, sendo que os músculos distais são menos afetados. (1)

As mutações heterozigotas do gene FLNC são causa da Miopatia Distal do Tipo 4 (OMIM#614065) (2) e também da Miopatia Miofibrilar Tipo 5 (OMIM#609524) (3).

Relatamos um caso de Miopatia com mutações do gene FLNC apresentando um padrão diferente do envolvimento muscular proximal, sendo que o esperado nessa mutação, seria acometimento de músculos distais ou miofibrilar. Não encontramos na literatura até o presente momento esse achado.

CASO

Homem pardo de 39 anos, que há 4 anos da admissão apresentou dor de forte intensidade no ombro direito. 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 e, sem queixas no membro superior esquerdo e membros inferiores, não apresentou fasciculações, sem queixas bulbares e reflexos simétricos. A dosagem sérica da CPK e CKMB estavam aumentadas; 538ng/mL e 7,13ng/mL. (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 estão normais, a eletromiografia apresenta padrão neurogênico crônico em músculo deltoide e dentado anterior (Figura 01) e potenciais polifásicos de amplitudes diminuídas e duração aumentada principalmente em bíceps direito e infraespinhoso direito (Figura 02). Os demais grupamentos musculares, assim como o membro superior direito e membros inferiores estão normais. A imagem da coluna cervical estão normais.

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

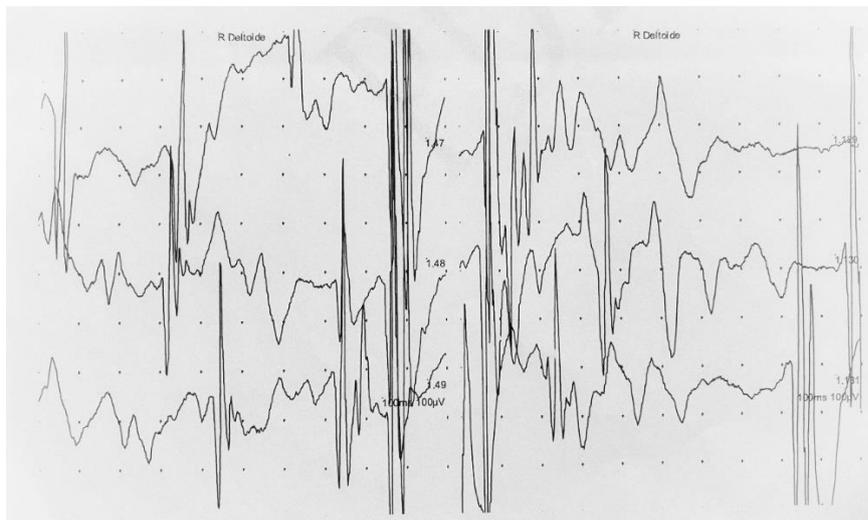
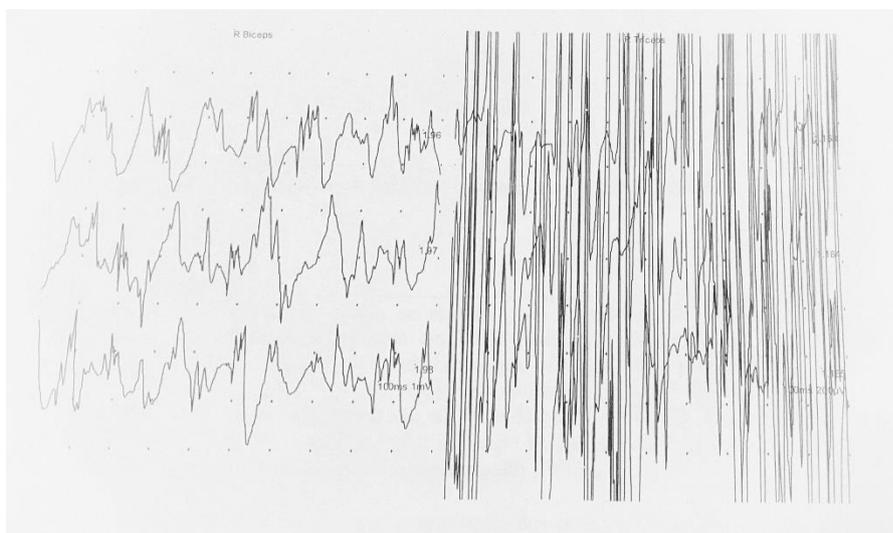


Figura 2 - Miografia do músculo bíceps direito à esquerda apresentando polifásicos e, músculo tríceps direito à direita sem alterações



O painel gênico para miopatias, detectou que o paciente é 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) (2) e também da Miopatia Miofibrilar Tipo 5 (OMIM#609524) (3). Porém o paciente supracitado não sinais e sintomas de Miopatia Distal do tipo 4 ou de Miopatia Miofibrilar tipo 5 pois os músculos envolvidos são proximais do membro superior direito.

O painel genético mostrou a variante de mudança de sentido (missense) c.1895C>A p.(Pro632His), que foi observada no paciente supracitado ainda 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 Shift (score = 0), como "causadora de doença" pelo programa Mutation Taster (score = 1) e como "provavelmente causadora de dano" pelo programa Polyphen-2 (score = 0,999). SIFT, Mutation Taster e Polyphen-2 são ferramentas informáticas in sílica 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).

A variante de interesse foi adicionalmente estudada utilizando o programa REVEL (Rare and Exonic 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, mutationTaster, MutPred, FATHMM, VEST, PROVEAN, Mutation Assessor, LRT, GERP, SiPhy, phyloP e phastCons). 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 (4). Para a variante c.1895C>A p.(Pro632His) no gene FLNC foi obtido o elevado score de 0,965, que é alcançado por menos de 0,5% das variantes neutras.

Essa variante também foi classificada como "patogênica" pelo programa ClinPred (score = 0,965), como "provavelmente patogênica" pelo programa PrimateAI (score = 0,898), como "provavelmente patogênica" pelo programa M-CAP (score = 0,082) e como "deletéria" pelo programa DANN ($p > 0,995$). O programa ClinPred (5) utiliza dois algoritmos de aprendizado de máquina que adotam os scores de patogenicidade conhecidos e, adicionalmente, incorporam frequências alélicas da população geral. O programa PrimateAI (6) utiliza um algoritmo de aprendizado de máquina treinado em scores de patogenicidade de seis espécies de primatas. O programa M-CAP (Mendelian Clinically Applicable Pathogenicity (7); usa o Algoritmo de Potenciação do Gradiente, uma técnica de aprendizado de máquinas baseado nos scores existentes de patogenicidade e medidas diretas de conservação evolucionária. Ele corretamente descarta 60% das variantes de troca de sentido que têm significado incerto, com uma sensibilidade de 95%. DANN (Deleterious Annotation of Genetic Variants

Using Neural Networks) (8); e um programa de aprendizado de máquina baseado em uma rede neuronal complexa.

A variante c.1895C>A p.(Pro632His), no gene FLNC não foi encontrada nenhuma vez em mais de 120.000 exomas de pacientes sadios de populações mundiais. Dessa forma a variante c.1895C>A p.(Pro632His) no gene FLNC é patogênica.

O caso clínico supracitado mostrou-se 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 nova variante patogênica, ainda não descrita na literatura, na qual denominaremos de Miopatia Proximal Tipo Inceo, em mutação heterozigota c.1895C>A p.(Pro632His) no Exon 12 do gene FLNC.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho AAS, Miopatias. Revista Neurociências V13 N3 (supl-versão eletrônica) – jul/set, 2005.
2. Myopathy, Distal, 4; MPD4. Disponível em <https://omim.org/entry/614065>
3. Myopathy, myofibrilar, 5; MFM5. Disponível em <https://omim.org/entry/609524>
4. Ioannidis NM et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. *Am J Hum Genet.* 2016 Oct 6;99(4):877-885.
5. Alirezaie et al. ClinPred: Prediction Tool to Identify Disease-Relevant Nonsynonymous Single-Nucleotide Variants. *Am J Hum Genet.* 2018 Oct 4;103(4):474-483.
6. Sundaram L et al. Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks. *Nat Genet.* 2018 Aug;50(8):1161-1170.
7. Jagadee sh KA et al. M-CAP eliminates a majority of variants of uncertain significance in clinical exomes at high sensitivity. *Nat Genet.* 2016 Dec;48(12):1581-1586.
8. Quang D et al. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics.* 2015 Mar 1;31(5):761-3.