

APPORT DE LA GÉNÉTIQUE DANS LES CMD

Généralités

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est une atteinte primitive du muscle cardiaque (sans anomalie des conditions de charge initiale [hypertension artérielle, maladie valvulaire] ou atteinte des artères coronaires), qui débute par une dilatation du ventricule gauche (VG) puis évolue vers une dysfonction systolique (1).

Malgré une amélioration du pronostic ces dernières années, la CMD reste une cause majeure d'insuffisance cardiaque (IC) et représente la première cause de transplantation cardiaque (2).

Par ailleurs, le phénotype des CMD génétiques peut évoluer avec le temps et initialement ne pas remplir les critères diagnostiques. Ainsi, une nouvelle catégorie nosologique « cardiomyopathie non dilatée hypokinétique » (CMNDH) a été proposée, reprise dans les dernières recommandations, avec une implication thérapeutique identique (3).

Avec le développement du séquençage haut débit (NGS), notre connaissance des causes génétiques de CMD s'est améliorée. On considère aujourd'hui qu'il y a plus de 50 gènes impliqués, ces variants seraient présents chez 20 à 50 % de toutes les CMD (4-6). Ce rendement est amélioré lorsqu'il existe un caractère familial à la maladie (7).

Une cause génétique de CMD est retenue lorsqu'un variant de classe 4 (probablement pathogène) ou 5 (pathogène) est retrouvé.

Des interactions avec l'environnement sont décrites. En effet, dans certains cas de CMD

du péri-partum, étiquetées œnoliques ou induites par la chimiothérapie (8), on retrouve un variant de classe 4/5 orientant le diagnostic vers une étiologie génétique, aggravée par un état particulier ou un facteur externe.

La plupart des variants sont à transmission autosomique dominante. La pénétrance est variable. Chaque sujet atteint a donc 50 % de risque de transmettre sa mutation à sa descendance et une cardiopathie s'exprimera ou non, à un âge variable.

Une étude récente Hollandaise (5) de 2020, basée sur 689 patients non sélectionnés, issus du registre de CMD de Maastricht, Pays-Bas, avec un suivi médian de 4 ans, retrouve une augmentation significative des transplantations cardiaques (HR 5.1, IC95 % [1.4-19.2], $p = 0.015$) et des arythmies ventriculaires graves (tachycardie ventriculaire soutenue, fibrillation ventriculaire ; HR 2.2, IC95 % [1.3-2.7], $p = 0.011$) chez les patients porteurs d'une mutation génétique versus non.

Les patients atteints d'une CMD ont un moins bon pronostic lorsqu'une cause génétique est retrouvée.

Cette étude retrouve également une augmentation significative de la fibrillation atriale (FA), de tachycardie ventriculaire (TV) non soutenue, de bloc atrio-ventriculaire (BAV) et une plus faible prévalence de bloc de branche gauche (BBG) chez les patients porteurs d'une CMD « génétique » versus non.

Génotypes les plus fréquents et corrélation génotype-phénotype

La Titine (TTN, prévalence : 15 à 25 % des CMD (9)), est une protéine liée aux filaments de myosine, impliquée dans le contrôle de l'assemblage des protéines sarcomériques et qui régule l'élasticité du sarcomère. Les Titinopathies sont caractérisées par un sex ratio de 70 % d'hommes (10) et par une forte prévalence de fibrillation atriale (FA), 30 % dans cette population (10, 11).

Le profil arythmogène semble potentialisé par des facteurs environnementaux comme la myocardite virale, une inflammation myocardique d'origine immune (sarcoïdose) ou les toxiques (alcool notamment) (10). Il s'agit d'une CMD dotée d'un potentiel de remodelage inverse important répondant bien aux traitements médicamenteux (12).

Auteur



Louis PERRARD
CHU d'Amiens

Relecteur



Dr Alexis HERMIDA
CHU d'Amiens

Les **Laminopathies** sont en rapport avec une mutation du gène LMNA (représentant 4 à 7 % des CMD (9)). Les laminines sont des protéines de l'enveloppe nucléaire qui interagissent avec la chromatine pour réguler l'expression génétique. Les Laminopathies sont caractérisées par des troubles conductifs, de la FA et par un risque important de **troubles du rythme ventriculaire graves**.

Dans une étude prospective, multicentrique, internationale, incluant 444 patients, dont 207 cas index, 86 patients (soit 19,3 %) ont développé une arythmie ventriculaire grave (mort subite d'origine cardiaque, traitement par défibrillateur (DAI) ou arythmie ventriculaire avec instabilité hémodynamique) sur un suivi médian de 3.6 [1.0-7.2] ans (13).

Dans une autre étude, prospective, multicentrique, Japonaise, incluant 77 patients dont 45 cas index, 29 patients (soit 37,6 %) ont développé une arythmie ventriculaire grave (choc approprié par DAI, TV soutenue ou fibrillation ventriculaire (FV), arrêt cardio-respiratoire (ACR) récupéré) sur un suivi médian de 49 [11.1-95.9] mois (14).

Ces événements rythmiques surviennent précocement dans l'histoire de la maladie, avec ensuite un **retentissement hémodynamique** (transplantation cardiaque, insuffisance cardiaque terminale entraînant le décès) (15), plus marqué que pour les autres variants (4). La pénétrance est quasi complète après 60 ans, avec toutefois des niveaux de gravité différents, selon la précocité et la récurrence des événements rythmiques (16). Il existe un score (lmna-risk-vta.fr) permettant de définir le risque d'arythmie ventriculaire menaçante à 5 ans (13).

Les cardiopathies mutées sur la protéine **RBM20** représentent 2 % des CMD (9). RBM 20 régule l'épissage des gènes cardiaques (Titine, Ryanodine). Ce génotype est associé à des **risques rythmique et hémodynamique**.

Une étude récente (17), rétrospective, basée sur un registre international de 74 patients, retrouve chez 10 cas index sur 40 inclus, soit 25 % des patients, une arythmie ventriculaire grave (arrêt cardiaque ou choc approprié par DAI) et chez 10 % une insuffisance cardiaque terminale avec 3 % d'assistance ventriculaire gauche (LVAD) et 7 % de transplantation cardiaque dans cette population.

La **Desmoplakine** (codée par le gène DSP, prévalence : 1 à 3 % des CMD (9)) lie le filament intermédiaire au desmosome. Les mutations DSP sont responsables de phénotypes de dysplasie arythmogène du ventricule

droit (DAVD), parfois biventriculaires, mais aussi de CMD. Ces cardiopathies sont plus fréquentes chez les femmes, se présentent parfois sous la forme de poussée inflammatoire (myocardites récidivantes) (18). Le **risque rythmique** est important. Selon une étude rétrospective de 82 patients mutés, issus du registre des cardiopathies arythmogènes de l'hôpital John Hopkins de Baltimore, de 1999 à 2021, 27 % présentaient une arythmie ventriculaire grave (17 % de FV ou ACR récupéré, 6 % de TV soutenue, 12 % de chocs appropriés ou thérapie anti-tachycardie (ATP) délivrés par DAI) (18). Les atteintes ventriculaires gauche et droite sont chacune un marqueur de risque rythmique indépendant chez ces patients (18-19).

La **Filamine C** (codée par le gène FLNC, prévalence : 3 % des CMD (9)) est une protéine du cytosquelette se fixant sur l'actine. Ce génotype est marqué par de fréquents troubles de repolarisation à l'ECG avec ondes T négatives. Le **risque rythmique** est élevé avec **retentissement hémodynamique**.

Selon une étude multicentrique, espagnole, parue dans le JACC en 2016 (20), portant sur 82 patients dont 28 cas index, 10 patients/55 évalués (18 %) ont présenté une TV soutenue, 12 patients/82 évalués (15 %) ont présenté une mort subite, 8 patients/82 évalués (10 %) ont présenté un choc approprié sur DAI, 5 patients/82 évalués (6 %) ont bénéficié d'une transplantation cardiaque.

D'après une autre étude internationale, multicentrique, parue dans Circulation en 2021 (21), portant sur 85 patients dont 38 cas index, avec un suivi médian de 61 mois (IQR 10-139), 23 patients dont 15 cas index (soit 38 % des cas index, 27 % de la cohorte totale) ont présenté un événement rythmique majeur (6 mort-subites d'origine cardiaque, 6 TV soutenues ou FV, 11 chocs appropriés par DAI) et 19 patients dont 15 cas index (soit 38 % des cas index, 22 % de la cohorte totale) ont présenté un événement hémodynamique significatif (11 morts toutes causes, 3 transplantations cardiaques et 5 LVAD). La pénétrance est quasi totale après 40 ans. Le risque rythmique (mort subite principalement) serait dépendant des anomalies de l'ECG et de la fibrose, indépendant de la FEVG (22).

La protéine **MYH7** code pour la chaîne lourde Bêta de la myosine (prévalence : 3 à 5 % des CMD (9)). Les mutations MYH7 sont classiquement responsables de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) sarcomérique. Elles peuvent aussi donner des CMD, avec une prévalence de **troubles conductifs** de l'ordre de 20 % dans cette population (23).

Le **Phospholamban** (PLN, rendement actuel 1 % (9), rendement potentiel > 10 % des CMD dans certaines régions comme les Pays-Bas (24)) est une protéine inhibant la pompe SERCA responsable de l'entrée du calcium dans le réticulum sarcoplasmique après contraction du cardiomyocyte, jouant ainsi un rôle central dans la contraction et la relaxation du muscle cardiaque.

Plusieurs études récentes (25) suggèrent une augmentation significative du rythme **d'arythmie ventriculaire grave** chez les patients porteurs de la mutation p.Arg14del avec chevauchement CMD/DAVD. D'autres études sont en cours pour définir son utilisation en pratique clinique.

Les différents éléments de corrélation génotype-phénotype présentés ci-dessus sont résumés dans le tableau

	TTN	LMNA	RBM20	DSP	FLNC	MYH7	PLN
Sexe ratio homme/femme (H/F)	H			F			
Troubles conductifs fréquents		X				X	
FA fréquente	X	X					
Ondes T négatives fréquentes				X	X		
Risque rythmique élevé		X	X	X	X		X
Risque hémodynamique élevé		X	X		X		

Tableau 1 : Relation génotype/phénotype dans les CMD génétiques

Indications du dépistage génétique

La société européenne de cardiologie (ESC) a publié en 2022 des recommandations sur la prise en charge des arythmies ventriculaires (26). En pratique, devant la **découverte d'une CMD** (ou CMNDH), il faut réaliser une **IRM cardiaque** pour stratifier le risque (IIa, B). Après avoir **éliminé une cause avec traitement spécifique** (inflammatoire notamment), discuter la réalisation d'un **dépistage génétique** (tableau 2).

Il s'agit d'une recommandation de classe 1 (I, B) devant la présence d'un des 3 éléments suivants : apparition d'un BAV < 50 ans ou antécédent familial de CMD/CMNDH ou mort subite au 1^{er} degré < 50 ans.

Il s'agit d'une recommandation de classe 2 (IIa, C) si apparition d'une CMD/CMNDH à un âge « jeune » ou devant la présence de signes évoquant une origine génétique.

Les sociétés Européenne (EHRA), Américaine (HRS), asiatique (APHRS) et latino-américaine (LAHRS) de rythmologie ont publié en 2022 (9) un consensus sur le dépistage génétique des patients porteurs de cardiopathies.

Ne s'agissant pas de recommandations directes de sociétés savantes, ils n'abordent pas les éléments selon leur niveau de preuve I à III mais avec 3 niveaux d'indications associés à un code couleur : « à faire » (vert), « à envisager » (orange) et « à ne pas faire » (rouge).

Concernant les CMD, ils apportent des précisions intéressantes. Ainsi, ils précisent les caractéristiques cliniques évocatrices d'origine génétique : **BAV, dysfonction sinusale, élévation des CPK** (« à faire ») et l'âge jeune comme étant < 50 ans (« à envisager »).

Ils suggèrent également de réaliser un dépistage génétique devant une **dysfonction systolique sévère** (FEVG < 35 %), un phénotype **rythmique « malin »** (TV soutenue, FV) ou une **étiologie acquise/environnementale** (péripartum, éthylique) avec possible syndrome de chevauchement (« à envisager »).

Les différentes indications de dépistage génétique citées précédemment sont résumées dans le tableau 2.

À faire	À envisager
<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent familial de CMD/CMNDH (I, B) • Antécédent familial de mort subite au 1^{er} degré < 50 ans (I, B) • Apparition d'un BAV < 50 ans (I, B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Âge jeune (IIa,C) < 50 ans • Avec caractéristiques cliniques évoquant une origine génétique : BAV, dysfonction sinusale, élévation des CPK (IIa, C) • Dysfonction systolique sévère : FEVG < 35 % (c) • Phénotype rythmique "malin" : TV soutenue, FV (c) • Étiologie acquise/environnementale (péripartum, éthylique) <u>avec possible syndrome de chevauchement</u> (c)

Tableau 2 : Indications à réaliser un dépistage génétique chez les patients porteurs de CMD

Entre parenthèses, grade de recommandation de l'ESC ou consensus d'expert (c).

BAV = bloc atrio-ventriculaire ; **CMD** : cardiomyopathie dilatée ; **CMNDH** : cardiomyopathie non dilatée hypokinétique ; **CPK** = créatine phosphokinase ; **FEVG** = fraction d'éjection du ventricule gauche ; **TV** : tachycardie ventriculaire ; **FV** : fibrillation ventriculaire.

En complément des indications développées dans les recommandations, le **score de Madrid (27)** constitue une aide à la prescription d'un test génétique, dans le but d'améliorer le rendement. Il est basé sur 5 éléments cliniques, chacun valant 1 point (validés à partir d'analyses multivariées, comme associés de façon indépendante à un génotype positif) : être porteur d'une myopathie associée (phénotype extra-cardiaque), d'une histoire familiale de CMD, avoir un bas voltage sur l'ECG, l'absence d'hypertension artérielle et l'absence de bloc de branche gauche à l'ECG.

L'étude, parue en 2022 dans le JACC, espagnole, multicentrique, ayant inclus 1015 patients, retrouve une corrélation positive score / génotypage, de 37 % quand le score est à 2, 58,8 % quand le score est à 3, 78,2 % quand le score est à 4 et 100 % quand le score est à 5.

Il n'y a pas de seuil établi, ceci est laissé à la discrétion des équipes. Il s'agit en effet d'une aide diagnostique et non d'une recommandation officielle.

Impact des causes génétiques de CMD sur l'indication d'implantation d'un DAI en prévention primaire

Les dernières recommandations internationales sur les arythmies ventriculaires (ESC 2022, (26)) marquent un changement de paradigme pour la stratification du risque des CMD avec une place importante de la génétique pour la prise en charge en prévention primaire.

L'étiologie génétique d'une CMD intervient dorénavant dans les indications à l'implantation d'un DAI en prévention primaire, qui est recommandée dans les cas suivants :

- Laminopathies avec risque d'arythmie ventriculaire menaçante > 10 % à 5 ans (selon score défini) avec ≥ 1 élément parmi TVNS, FEVG < 50 % ou BAV (IIa, B) ;
- Altération de la FEVG < 50 % avec ≥ 2 facteurs de risque parmi syncope, fibrose à l'IRM, stimulation ventriculaire positive, mutation LMNA, PLN, FLNC ou RBM20 (IIa, C).

Ces recommandations sont résumées dans la figure 1, inspirée des recommandations de l'ESC 2022.

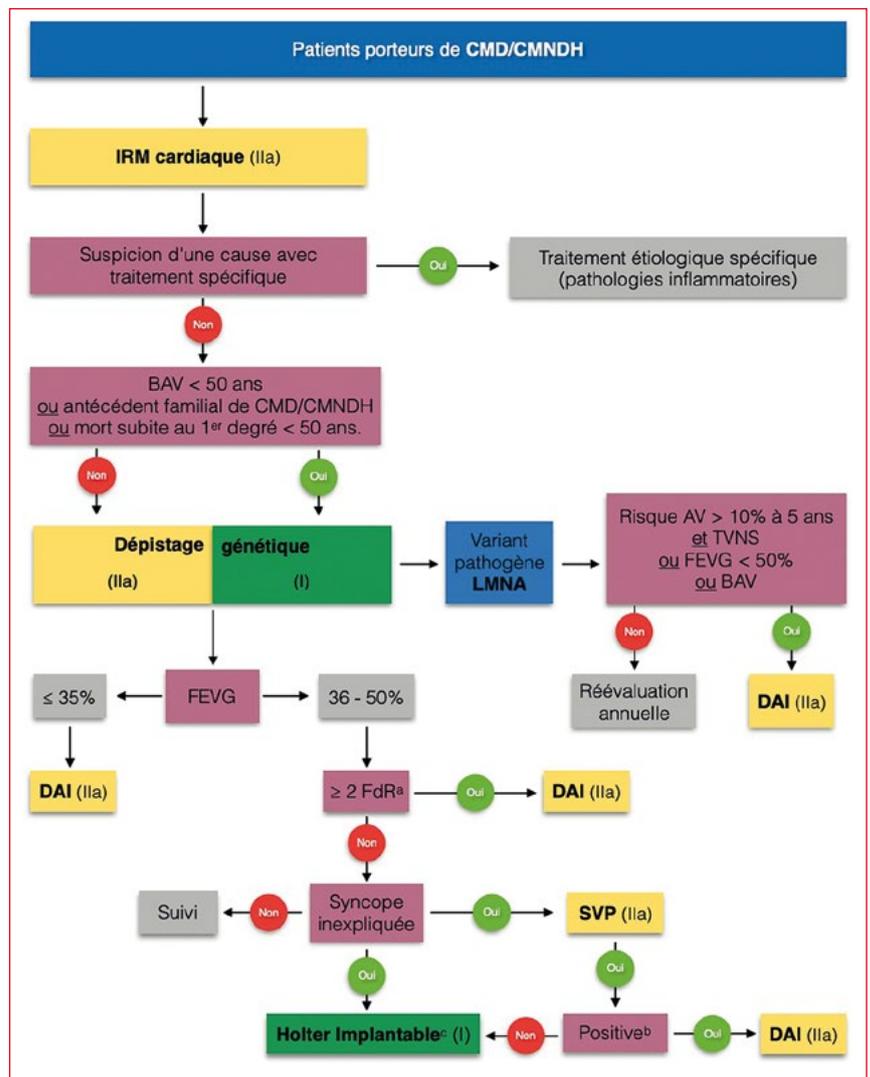


Figure 1 : Algorithme de stratification du risque et de prévention primaire de la mort subite chez les patients porteurs de CMD/CMNDH

Grade de recommandation entre parenthèses.

CMD : cardiomyopathie dilatée ; **CMNDH** : cardiomyopathie non dilatée hypokinétique ; **BAV** : bloc atrio-ventriculaire ; **LMNA** : gènes codant pour les protéines Lamines A et C ; **AV** : arythmie ventriculaire menaçante ; **TVNS** : tachycardie ventriculaire non soutenue ; **FEVG** : fraction d'éjection du ventricule gauche ; **DAI** : défibrillateur automatique implantable ; **SVP** : stimulation ventriculaire programmée ; **Reveal** : HOLTER ECG implantable longue durée ; a : ≥ 2 facteurs de risque parmi syncope, fibrose à l'IRM, stimulation ventriculaire positive, mutation **LMNA**, **PLN**, **FLNC** ou **RBM20** ; b : tachycardie ventriculaire monomorphe soutenue ; c : recommandations ESC 2018 sur les syncopes.

Dépistage des apparentés

Lorsqu'une cause génétique n'est pas (ou pas encore) identifiée, il est recommandé de pratiquer un ECG et une échocardiographie chez les apparentés au 1^{er} degré si cas index diagnostiqué < 50 ans ou phénotype clinique faisant suspecter une cause génétique héritable ou antécédent familial de CMD/CMNDH ou mort subite (I, C). Lorsqu'un variant pathogène/probablement pathogène est identifiée chez un cas index, il est recommandé de réaliser un dépistage génétique des apparentés au 1^{er} degré et/ou symptomatiques (I, C).

Le consensus d'experts des sociétés internationales de rythmologie cité précédemment (9), préconise un

dépistage génétique familial des apparentés après identification du variant pathogène chez le cas index, chez l'enfant > 10-12 ans (« à faire ») et chez l'enfant < 10-12 ans si antécédent familial de début précoce (« à envisager »).

Il y est précisé que les **apparentés non mutés** ne nécessitent pas de suivi cardiologique au décours. A contrario, les **apparentés mutés « sains »** doivent être évalués « régulièrement » (pas de délai proposé, probablement tous les 3 à 5 ans) pour détecter précocement le phénotype, optimiser la prise en charge et prévenir les complications.

Conclusion

Les indications de génotypage dans les CMD sont larges.

Les gènes les plus fréquemment impliqués sont TTN, LMNA, RBM20, DSP, FLNC. Les 4 derniers entraînent un sur-risque de **troubles du rythme graves**. Les CMD avec mutations LMNA et RBM20 sont caractérisées par un risque **hémodynamique plus important**.

Il existe donc un **intérêt pronostique** à connaître le statut génétique d'un patient atteint de CMD.

Nous disposons aujourd'hui de **recommandations internationales récentes** et exhaustives (ESC 2022).

L'identification d'un variant dans une famille permet également le **conseil génétique aux apparentés**, et donc des diagnostics et prises en charge plus précoces.

Par ailleurs, des **thérapies innovantes** sont en développement et seront accessibles pour les patients dont le statut génétique est connu.

Références

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270–6.
2. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Jan;18(1):22–36.
3. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850–8.
4. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 17;74(11):1480–90.
5. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Krapels IPC, Henkens MTHM, Raafs A, Wang P, et al. Implications of Genetic Testing in Dilated Cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med*. 2020 Oct;13(5):476–87.
6. 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 Oct 26;78(17):1682–99.
7. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1123–1135a.
8. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchía J, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2293–302.
9. 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. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2022 Sep 1;24(8):1307–67.
10. Verdonschot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWJ, Barandiarán Aizpurua A, Merken JJ, Wang P, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and long-term life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018 Mar 7;39(10):864–73.

11. Akhtar MM, Lorenzini M, Cicerchia M, Ochoa JP, Hey TM, Sabater Molina M, et al. Clinical Phenotypes and Prognosis of Dilated Cardiomyopathy Caused by Truncating Variants in the TTN Gene. *Circ Heart Fail.* 2020 Oct;13(10):e006832.
12. Vissing CR, Rasmussen TB, Dybro AM, Olesen MS, Pedersen LN, Jensen M, et al. Dilated cardiomyopathy caused by truncating titin variants: long-term outcomes, arrhythmias, response to treatment and sex differences. *J Med Genet.* 2021 Dec;58(12):832–41.
13. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation.* 2019 Jul 23;140(4):293–302.
14. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, et al. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA Mutation Carriers. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017 Dec;10(6):e001603.
15. Van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 31;59(5):493–500.
16. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J.* 2018 Mar 7;39(10):853–60.
17. Parikh VN, Caleshu C, Reuter C, Lazzaroni LC, Ingles J, Garcia J, et al. Regional Variation in RBM20 Causes a Highly Penetrant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2019 Mar;12(3):e005371.
18. Wang W, Murray B, Tichnell C, Gilotra NA, Zimmerman SL, Gasperetti A, et al. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2022 Feb 2;24(2):268–77.
19. 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 Jun 9;141(23):1872–84.
20. 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 Dec 6;68(22):2440–51.
21. Gigli M, Stolfo D, Graw S, 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 Nov 16;144(20):1600–11.
22. Celeghein R, Cipriani A, Bariani R, Bueno Marinas M, Cason M, Bevilacqua M, et al. Filamin-C variant-associated cardiomyopathy: A pooled analysis of individual patient data to evaluate the clinical profile and risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2022 Feb;19(2):235–43.
23. De Frutos F, Ochoa JP, Navarro-Peñalver M, Baas A, Bjerre JV, Zorio E, et al. Natural History of MYH7-Related Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Oct 11;80(15):1447–61.
24. Van der Zwaag PA, van Rijsingen IAW, Asimaki A, Jongbloed JDH, van Veldhuisen DJ, Wiesfeld ACP, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2012 Nov;14(11):1199–207.
25. Straalen TE, van Lint FHM, Bosman LP, de Brouwer R, Proost VM, Abeln BGS, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J.* 2021 Jul 31;42(29):2842–50.
26. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022 Oct 21;43(40):3997–4126.
27. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, Verdonschot JAJ, Dal Ferro M, Espinosa MA, et al. Clinical Risk Score to Predict Pathogenic Genotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Sep 20;80(12):1115–26.