

## ОТ ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОЗА ДО КЛИНИЧНО ЛЕЧЕНИЕ: КРИТИЧНАТА РОЛЯ НА ЦЯЛОСТНОТО ГЕНОМНО СЕКВЕНИРАНЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕНИ КАРДИОМИОПАТИИ

**Д. Манева<sup>1</sup>, Л. Балабански<sup>1</sup>, М. Атанасоска<sup>1,2</sup>, С. Я. Стайкова<sup>1</sup>, Е. Филипов<sup>1</sup>, И. Брадинова<sup>1,3,4</sup>,  
И. Ташева<sup>5</sup>, Н. Маринов<sup>6</sup>, Р. Въжарова<sup>1,7</sup>, Д. Тончева<sup>1,8</sup>**

<sup>1</sup>ГМДЛ CellGenetics – София

<sup>2</sup>Лаборатория по репродуктивни ОМИКс технологии, Институт по биология и имунология  
на размножаването, Българска академия на науките – София

<sup>3</sup>Национална генетична лаборатория, Университетска болница по акушерство и гинекология  
„Майчин дом“ – София

<sup>4</sup>Катедра по акушерство и гинекология, МФ, Медицински университет – София

<sup>5</sup>Университетска болница „Софиямед“, Софийски университет

<sup>6</sup>МБАЛ „Света София“, Катедра по електрофизиология и кардиостимулация – София

<sup>7</sup>Катедра по биология, медицинска генетика и микробиология, Медицински факултет,  
Софийски университет „Свети Климент Охридски“ – София

<sup>8</sup>Българска академия на науките – София

## FROM GENETIC DIAGNOSIS TO CLINICAL MANAGEMENT: THE CRITICAL ROLE OF WHOLE GENOME SEQUENCING IN INHERITED CARDIOMYOPATHIES

**D. Maneva<sup>1</sup>, L. Balabanski<sup>1</sup>, M. Atanasoska<sup>1,2</sup>, S. Y. Staykova<sup>1</sup>, E. Filipov<sup>1</sup>, I. Bradinova<sup>1,3,4</sup>,  
I. Tasheva<sup>5</sup>, N. Marinov<sup>6</sup>, R. Vazharova<sup>1,7</sup>, D. Toncheva<sup>1,8</sup>**

<sup>1</sup>GMDL CellGenetics – Sofia

<sup>2</sup>Laboratory of Reproductive OMICs Technologies, Institute of Biology and Immunology of Reproduction,  
Bulgarian Academy of Sciences – Sofia

<sup>3</sup>National Genetic Laboratory, University Hospital for Obstetrics and Gynaecology  
“Maichin Dom” – Sofia

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, FM, Medical University – Sofia

<sup>5</sup>University Hospital „Sofamed“, Sofia University

<sup>6</sup>MHALT Sveta Sofia, Department of electrophysiology and cardiac stimulation – Sofia

<sup>7</sup>Department of Biology, Faculty of Medicine, Sofia University “Sveti Kliment Ohridski”,  
Medical Genetics and Microbiology – Sofia

<sup>8</sup>Bulgarian Academy of Sciences – Sofia

### Резюме.

Наследствените кардиомиопатии са предимно автозомно доминантни заболявания, които засягат структурата и функцията на сърдечния мускул и често водят до аритмии, сърдечна недостатъчност или внезапна сърдечна смърт (ВСС). Докладваме за двама братя (на 41 и 38 години) с данни за наследствена кардиомиопатия и фамилна анамнеза за предполагаемо сърдечно заболяване при баща им. По-големият брат е насочен за генетично изследване поради клинични симптоми, предполагащи кардиомиопатия. Цялостното геномно секвениране (WGS), последвано от таргетен анализ на гени, асоциирани с кардиомиопатия, идентифицираха патогенен вариант в хетерозиготното състояние в гена *FLNC* (с.7384+1G>T), разположен в канонично сплайс донорно място. Находката корелира с клиничния фенотип на пациента. Съгласно настоящите клинични препоръки на пациента е поставен имплантируем кардиовертер-дефибрилатор (ICD) като първична превенция на ВСС. Сегрегационен генетичен скрининг установи същия *FLNC* вариант при по-малкия му, асимптоматичен брат. Той

е включен в структурирана програма за наблюдение с персонализирани препоръки за начин на живот. Този случай илюстрира критичната роля на WGS за поставяне на окончателна молекулярна диагноза, подпомагане на клиничното вземане на решения и осигуряване на навремени интервенции и лечение. Той също така подчертава значението на семейния скрининг при наследствени кардиомиопатии, дори когато фамилната анамнеза е ограничена или непотвърдена. Интегрирането на генетични инструменти в кардиологичната практика може да позволи ранното диагностициране и да подобри резултатите. Освен това то подпомага прилагането на стратегии за прецизна медицина в засегнатите семейства.

**Ключови думи:** цялостно геномно секвениране; *FLNC* ген; наследствена кардиомиопатия; генетичен скрининг; генетична стратификация на риска; персонализирано лечение; каскаден скрининг

**Адрес за кореспонденция:**

**Abstract.** Hereditary cardiomyopathies are mostly autosomal dominant disorders that affect cardiac muscle structure and function, often leading to arrhythmias, heart failure, or sudden cardiac death. We report two brothers (aged 41 and 38), who presented with inherited cardiomyopathy and a family history of suspected cardiac disease in their father. The older sibling was referred for genetic evaluation due to clinical symptoms suggestive of cardiomyopathy. Whole genome sequencing (WGS), followed by targeted analysis of cardiomyopathy-associated genes, identified a pathogenic heterozygous variant in the *FLNC* gene (c.7384+1G>T) located at the canonical donor splice site. The finding was consistent with the patient's phenotype. In conjunction with the current clinical guidelines, an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) was implanted as primary prevention of sudden cardiac death (SCD). Cascade genetic screening identified the same *FLNC* variant in his younger, asymptomatic brother. He was enrolled in a structured surveillance program with personalized lifestyle recommendations. This case illustrates the critical role of WGS in establishing a definitive molecular diagnosis, informing clinical decision-making, and enabling timely intervention and clinical management. It also underscores the importance of family-based screening in inherited cardiomyopathies, even when the family history is limited or unconfirmed. Integration of genomic tools into cardiology practice can enhance early detection, improve outcomes, and facilitate precision medicine strategies in affected families.

**Key words:** whole genome sequencing; *FLNC* gene; inherited cardiomyopathy; genetic screening; genetic risk stratification; personalized management; cascade screening

**Address for correspondence:**

## ВЪВЕДЕНИЕ

Геничният скрининг се утвърди като важен инструмент в диагностиката и клиничното поведение при наследствени сърдечни заболявания. Наследствените кардиомиопатии обхващат хетерогенна група състояния, които нарушават в различна степен структурата и функцията на сърдечния мускул и често водят до аритмии, сърдечна недостатъчност или внезапна сърдечна смърт. Повечето форми се унаследяват по автозомно доминантен механизъм [6].

Ранната генетична диагноза дава възможност за идентифицирането на индивиди с повишен риск от усложнения преди появата на клинични симптоми, което създава условия за навременна интервенция и фамилен скрининг. Съгласно актуалните препоръки на водещи професионални организации като Американската сърдечна асоциация (AHA), Heart Rhythm Society (HRS) и Европейското кардиологично дружество (ESC) генетичното тестване се препоръчва при пациенти с подозирана фамилна

## INTRODUCTION

Genomic screening has become an essential tool in the diagnosis and clinical management of inherited cardiac conditions. Hereditary cardiomyopathies comprise a diverse group of conditions that impair to varying degrees the structure and function of the heart muscle, frequently resulting in arrhythmias, heart failure, or sudden cardiac death. Most forms follow an autosomal dominant inheritance pattern [6].

Early genetic diagnosis enables the identification of individuals at risk of complications before symptom onset, facilitating timely intervention and family-based screening. According to current guidelines from professional societies such as the American Heart Association (AHA), the Heart Rhythm Society (HRS), and the European Society of Cardiology (ESC), genetic evaluation is recommended for patients with suspect-

кардиомиопатия, както и за скрининг на кръвни роднини в риск.

Почти 400 гена са асоциирани с наследствени сърдечни заболявания. Тези гени кодират протеини, участващи в изграждането на саркомера, във функционирането на йонните канали или в поддържането на стабилността на цитоскелета. Сред тях *FLNC* генът е все по-често разпознаван като ключов в патогенезата на кардиомиопатиите. Той кодира филамин С – цитоскелетен актин-свързващ протеин, отговорен за целостта на саркомера и стабилността на сърдечния мускул. Патогенни варианти в *FLNC* са свързани с дилатативна, рестриктивна и аритмогенна кардиомиопатия, често с повишен риск от камерни аритмии и внезапна сърдечна смърт. Подобни варианти вече се разглеждат като клинично значими и релевантни за вземане на важни клинични решения, включително имплантиране на ICD.

## Клинични случаи

### Пациент 1 (индексен пациент)

Мъж на 41 години беше насочен за уточняване на диагнозата и стратификация на риска. Пациентът съобщава за пресинкопални епизоди, придружени от палпитации, започнали през лятото на 2024 г. Ехокардиографията тогава установява сферично ремоделиран ляв вентрикул с леко до умерено редуцирана фракция на изтласкване (LVEF), както и лека митрална и трикуспидална регургитация. Холтер-ЕКГ показва камерна екстрасистолия < 3000 за 24 часа, без данни за устойчива или неустойчива камерна тахикардия. Започната е оптимална медикаментозна терапия – бета-блокери, АСЕ инхибитори и алдостеронови антагонисти. Ишемична етиология е изключена чрез селективна коронарна ангиография.

Сърдечно-съдов магнитен резонанс (CMR) с късно гадолиниевото усилване (LGE) разкрива находка, съвместима с аритмогенна кардиомиопатия с бивентрикуларна ангажираност и умерено намалена фракция на изтласкване. Фамилната анамнеза е насочваща за предполагаемо сърдечно заболяване при бащата, повишавайки подозрението за наследствена етиология и обосновавайки необходимостта от допълнителен геномен анализ.

Извършено беше цялостно геномно секвениране (WGS) на ДНК, екстрахирана от периферна кръв, на платформата Illumina NovaSeq 6000 (HaploX GeneTech, Хонконг). Биоинформатичният анализ беше фокусиран върху панел от 395 гена, асоциирани с широк спектър сърдечно-съдови заболявания. След анотация и филтрация на VCF файла бе идентифициран хетерозиготен сплайс-сайт вариант в гена *FLNC* (NM\_001458.5: c.7384+1G>T)

ed familial cardiomyopathy and for screening of at-risk relatives.

Nearly 400 genes have been implicated in inherited cardiac diseases, encoding proteins involved in sarcomeric architecture, ion channel function, or cytoskeletal stability. Among these, *FLNC* is an increasingly recognized gene in the pathogenesis of cardiomyopathy. This gene encodes filamin C, a cytoskeletal actin-binding protein essential for sarcomere integrity and cardiac muscle stability. Pathogenic variants in *FLNC* have been linked to dilated, restrictive, and arrhythmogenic cardiomyopathies, often with an elevated risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Such variants are now considered clinically actionable and relevant to decisions such as ICD placement.

## CASE PRESENTATION

### Patient 1 (Index Case)

A 41-year-old male was referred for establishing the precise diagnosis and for risk stratification. He reported presyncopal episodes accompanied by palpitations which began in the summer of 2024. At that time the echocardiography revealed spherically remodelled left ventricle with mild to moderately reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), mild mitral and tricuspid regurgitation. Holter-ECG demonstrated ventricular ectopy less than 3000 for 24h, no sustained or not sustained ventricular tachycardia was registered. Optimal medical therapy was initiated- beta-blocker, ACE-inhibitor and aldosterone antagonist. Ischemic etiology was ruled out with selective coronary angiography. The patient's cardiac magnetic resonance (CMR) with late gadolinium enhancement (LGE) finding was consistent with arrhythmogenic cardiomyopathy with biventricular involvement and moderately reduced ejection fraction. The patient's family history was notable for presumed cardiac disease in his father, raising suspicion of an inherited etiology prompting further genomic analysis. WGS was therefore performed on DNA extracted from peripheral blood on an Illumina NovaSeq 6000 platform by HaploX GeneTech (Hong Kong). Bioinformatic analysis focused on a panel of 395 genes associated with a wide range of cardiovascular diseases. After VCF annotation and filtering we identified a heterozygous splice-

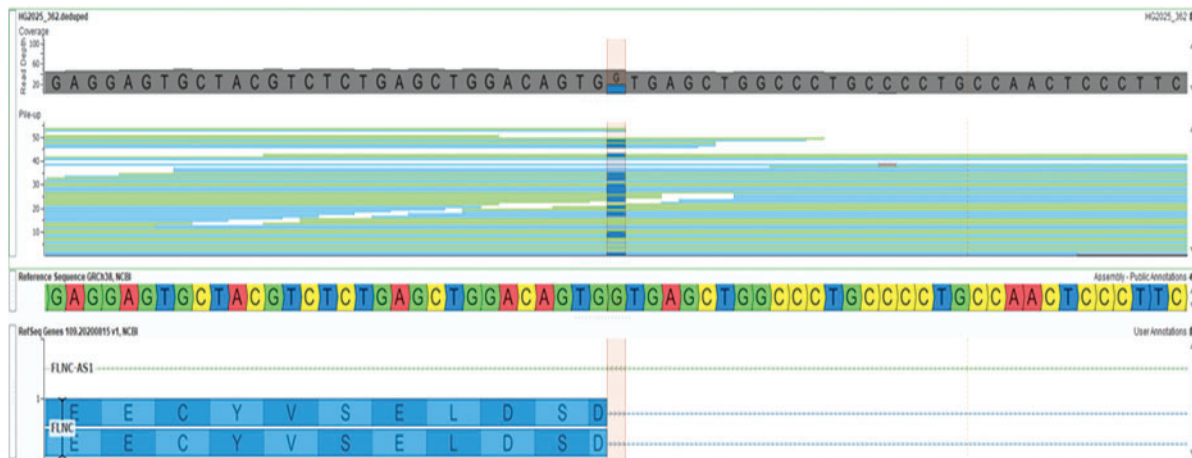
(фиг. 1), разположен в каноничното донорно място между екзон 44 и интрон 44 (GRCh38 позиция: chr7:128,856,651). Вариантът не е описан досега в литературата и не е наблюдаван в популяционни бази данни като gnomAD (v4.1.0), което подкрепя неговата потенциална патогенност.

Съгласно критериите на ACMG, вариантът бе класифициран като патогенен въз основа на критериите PVS1, PS1\_Moderate и PM2. Находката корелира с клиничния фенотип на пациента и с публикувани данни, описващи сходни варианти, асоциирани с кардиомиопатия [1] (табл. 1).

Въз основа на генетичната находка, клиничната картина и лабораторните резултати беше направено заключение, че при пациента е налице хипокинетична недилатативна кардиомиопатия с LVEF < 50% и два рискови фактора (наличие на LGE при CMR и патогенна мутация във *FLNC*), асоциирани с риск от внезапна сърдечна смърт (ВСС). Съгласно Ръководството на ESC от 2022 г. за поведение при пациенти с камерни аритмии и превенция на ВСС, в конкретния случай следва да се обмисли имплантиране на ICD. През април 2025 г., след внимателна дискусия с пациента, беше извършена имплантация на ICD като първична профилактика на ВСС.

site variant in *FLNC* (NM\_001458.5: c.7384+1G>T) (Figure 1), located at the canonical splice donor site between exon 44 and intron 44 (GRCh38 position: chr7:128,856,651). The variant has not been previously reported in the literature nor observed in population databases such as gnomAD (v4.1.0), supporting its potential pathogenicity. According to ACMG criteria, the variant was classified as pathogenic based on the PVS1, PS1\_Moderate, PM2 criteria. The finding is consistent with the patient's clinical phenotype and previous reports associating similar variants with cardiomyopathy [1] (Table 1).

Based on the genetic finding, clinical presentation and laboratory results it was concluded that hypokinetic non-dilated cardiomyopathy with LVEF <50% and 2 risk factors (LGE on CMR and pathogenic mutation in *FLNC*) for SCD were present in this patient. According to 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, in the particular case an ICD implantation should be considered. In April 2025 after careful discussion with the patient an ICD was implanted for primary prevention of SCD.



**Фиг. 1.** Визуализация на сплайс-сайт варианта в гена *FLNC* (c.7384+1G>T), идентифициран в индексния пациент (пациент 1). За генериране на фигурата е използван софтуерът GenomeBrowse на Golden Helix

**Fig. 1.** Visualization of the *FLNC* splice-site variant (c.7384+1G>T) identified in index case (patient 1). The GenomeBrowse software by Golden Helix was used to generate the figure

**Таблица 1. Молекулярна характеристика на идентифицирания вариант в гена *FLNC***

**Table 1. Molecular characterisation of the identified *FLNC* splice-site variant**

Ген	Вариант (HGVS)	Функционално последствие	rs ID (dbSNP)	Популационна честота (gnomAD v4.1.0)	Генотип	Класификация по ACMG	ACMG критерии
Gene	Variant (HGVS)	Variant type	rs ID (dbSNP)	Population frequency (gnomAD v4.1.0)	Zygosity	ACMG Classification	ACMG Criteria
<i>FLNC</i>	NC_000007.14:g.128856651G>T NC_000007.14(NM_001458.5) :c.7384+1G>T	сплайс донор (каноничен) Splice donor variant (canonical)	rs111789748	0	Хетерозигот Heterozygous	патогенен вариант Pathogenic	PVS1, PS1_Moderate, PM2

Без приложението на WGS поставянето на диагнозата и извършването на надеждна стратификация на риска при този пациент биха били значително по-трудни, с повишен риск от недооценяване и недостатъчно лечение на пациент с висок риск от ВСС. Този случай илюстрира, че интегрирането на геномни инструменти в рутинната кардиологична практика не е просто полезно, а от съществено значение за ранната идентификация и персонализираното поведение при наследствени кардиомиопатии.

### Пациент 2 (брат)

Братът на индексния пациент, мъж на 38 години, беше подложен на оценка, след като бе уведомен и за генетичния резултат на своя брат. ЕКГ не показва отклонения, а ехокардиографията не установи структурни аномалии. Пациентът беше насочен за CMR и генетичен анализ. Молекулярният анализ потвърди наличието на същия патогенен вариант в гена *FLNC* (фиг. 2). Към настоящия момент пациентът има само един установен рисков фактор за ВСС и беше включен единствено в годишна програма за проследяване: ехокардиография, ЕКГ, холтер-ЕКГ и при необходимост CMR.

### ОБСЪЖДАНЕ

Генът *FLNC* кодира филамин С – структурен актин-свързващ протеин, ключов за поддържане на целостта на саркомера в сърдечния и скелетния мускул [2, 3]. Варианти със загуба на функция във *FLNC* са свързани с различни фенотипове на кардиомиопатия, най-често дилатативна и аритмогенна [4, 5]. Няколко независими проучвания

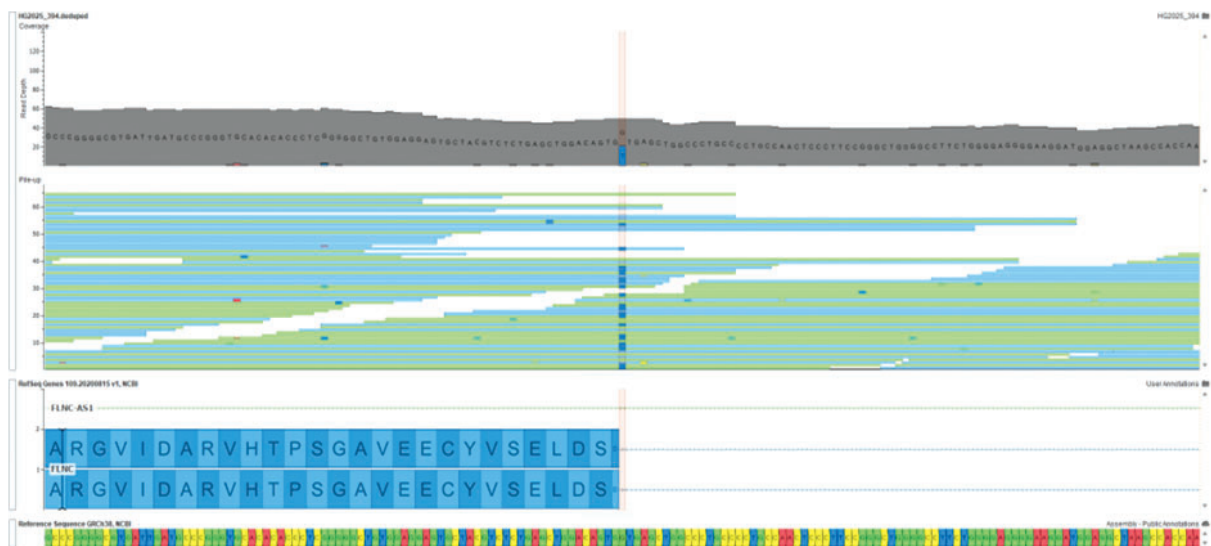
Without the use of WGS, diagnosis and risk stratification in this patient would have been significantly more challenging, increasing the risk of underdetection and undertreatment of highly risky patient for SCD. This case illustrates that integrating genomic tools into routine cardiology practice is not merely beneficial, but essential for early identification and personalized management of inherited cardiomyopathies.

### Patient 2 (Brother)

The patient's 38-year-old brother underwent evaluation after he was informed of the index case's genetic result. He had normal ECG and no structural abnormality on Echocardiography. He was referred for CMR and genetic analysis. Molecular analysis confirmed presence of the same pathogenic *FLNC* variant (Figure 2). At this point the patient has only one risk factor for SCD and was qualified only for an annual follow up: Echocardiography, ECG, ECG-Holter and if needed CMR.

### DISCUSSION

*FLNC* encodes filamin C, a structural actin-binding protein critical for sarcomere integrity in cardiac and skeletal muscle [2, 3]. Loss-of-function variants in *FLNC* have been linked to various cardiomyopathy phenotypes particularly dilated and arrhythmic cardiomyopathies [4, 5]. Multiple studies have



Фиг. 2. Визуализация на сплайс-сайт варианта в гена *FLNC* (c.7384+1G>T), идентифициран при пациент 2

Fig. 2. Visualization of the *FLNC* splice-site variant (c.7384+1G>T) identified in patient 2

съобщават за повишен риск от камерни аритмии и внезапна смърт при носители на транкиращи или сплайс-сайт варианти в гена *FLNC*, дори при липса на явни структурни изменения.

В представения случай WGS позволи идентифициране на нов, непубликуван досега патогенен сплайс-сайт вариант в гена *FLNC* (c.7384+1G>T) при симптоматичен пациент, което насочи към ранна имплантация на ICD в съответствие с актуалните ръководства за стратификация на риска. Тази интервенция с висока вероятност е намалила риска от внезапна сърдечна смърт. Сегрегационният анализ разкри същия вариант при по-малкия, асимптоматен брат – подчертавайки възможни различия във вътрефамилната пенетрантност и възраст на проява, и потвърждавайки значението на предсимптомното детектиране при установяване на патогенен вариант в семейството.

Съгласно актуалните ръководства по сърдечно-съдова генетика, асимптомните носители на патогенни варианти – като докладвания във *FLNC* – следва да преминават цялостна първоначална оценка, включваща медицинска анамнеза, физикален преглед, ЕКГ и ехокардиография, както и да бъдат включени в индивидуализирани протоколи за наблюдение. Обичайно това включва периодично проследяване с интервал между 1 и 5 години с допълнителни изследвания (например CMR или холтер-мониторирание), в зависимост от възрастта, фамилната анамнеза и ранните фенотипни маркери [7]. С оглед на автозомно доминантния модел на унаследяване и 50% риск за предаване на варианта, беше препоръчан таргетен фамилен скрининг и генетично консултиране за останалите кръвни родственици в риск.

Ограничение на настоящия доклад е липсата на клинична оценка на бащата на пациентите, за когото се съобщава, че е страдал от сърдечно заболяване. Въпреки това сегрегацията на варианта сред братята подкрепя хипотезата, че и бащата е бил носител на същия патогенен вариант и е страдал от автозомно-доминантна кардиомиопатия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Този случай подчертава диагностичната и прогностичната стойност на WGS при пациенти със съмнение за наследствена кардиомиопатия. Идентифицирането на патогенен сплайс-сайт вариант в гена *FLNC* даде възможност за персонализиран клиничен подход чрез ранно имплантиране на ICD и позволи фамилен скрининг за варианта. Геномният анализ изигра ключова роля за идентифицирането на асимптоматен носител в риск, което още веднъж подчертава необходимостта от интегриране на молекулярната диагностика в рутинната кардиологична практика.

demonstrated an increased risk of ventricular arrhythmias and sudden death in carriers of truncating or splice-site *FLNC* variants, even in the absence of overt structural disease.

In this case, WGS enabled identification of a previously unreported pathogenic *FLNC* splice-site variant (c.7384+1G>T) in a symptomatic patient, guiding early ICD implantation in line with current risk-stratification guidelines. This intervention may have mitigated the risk of sudden cardiac death. Cascade testing revealed the same variant in his younger, asymptomatic brother – highlighting potential differences in intrafamilial penetrance and age of onset reinforcing the importance of presymptomatic detection, when a pathogenic variant is detected in one member from the family.

According to current cardiovascular genetics guidelines, asymptomatic individuals carrying pathogenic variants such as the reported one in *FLNC* should undergo comprehensive baseline evaluation – including medical history, physical examination, ECG, and echocardiography – and should be enrolled in individualized surveillance protocols. These typically involve periodic monitoring every 1 to 5 years, with further investigations (e.g., CMR or Holter monitoring) based on age, family history, and early phenotypic markers [7]. Given the autosomal dominant inheritance pattern and the 50% risk of passing down the variant in the pedigree, targeted family screening and genetic counselling were advised for other at-risk relatives.

A limitation of this report is the absence of clinical evaluation of the patients' father, who reportedly had cardiac disease. Nonetheless, segregation of the variant among siblings supports the hypothesis that he carried the pathogenic variant as well and suffered from an autosomal dominant *FLNC*-related cardiomyopathy.

## CONCLUSION

This case highlights the diagnostic and prognostic value of WGS in patients with suspected hereditary cardiomyopathy. The identification of a pathogenic *FLNC* splice-site variant enabled personalized management through early ICD implantation and allowed for familial variant screening. Genomic analysis played a key role in identifying an asymptomatic carrier at risk, reinforcing the need to integrate molecular diagnostics into routine cardiology practice.

Без WGS точната диагноза и оценката на риска биха били сериозно затруднени, потенциално излагайки пациента на предотвратими животозастрашаващи аритмии. Следователно геномната оценка не е просто предимство, а жизненоважен инструмент за ефективното клинично поведение при наследствени кардиомиопатии.

Освен това откриването на този вариант позволи и по-прецизна оценка на риска за потомството, предвид 50% вероятност за предаване на варианта при автозомно доминантен модел на унаследяване. Ранното идентифициране на патогенни варианти в гени, свързани с кардиомиопатия, позволява навременна интервенция, прецизна стратификация на риска и таргетно проследяване на засегнатите семейства.

В заключение, мултидисциплинарното сътрудничество е от съществено значение за оптималната грижа за пациенти със съмнение за генетично обусловени сърдечно-съдови заболявания. Лекарите следва да насочват тези пациенти към специалисти по медицинска генетика за адекватни тестове и интерпретация на молекулярните резултати. Този интегриран подход гарантира точна диагноза, ефективна оценка на риска и основано на доказателства проследяване в ерата на персонализираната медицина.

---

Не е деклариран конфликт на интереси

### Библиография/References

1. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
2. Onnée M, Bénézit A, Bastu S, et al. The *FLNC* Ala1186Val Variant Linked to Cytoplasmic Body Myopathy and Cardiomyopathy Causes Protein Instability. *Biomedicines*. 2024;12(2):322. Published 2024 Jan 30. doi:10.3390/biomedicines12020322
3. Song S, Shi A, Lian H, et al. Filamin C in cardiomyopathy: from physiological roles to DNA variants. *Heart Fail Rev*. 2022;27:1373-1385. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10172-z>
4. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating *FLNC* mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2440-2451.

Without WGS, accurate diagnosis and risk assessment would have been significantly hindered, potentially exposing the patient to avoidable life-threatening arrhythmias. Thus, genomic evaluation is not only advantageous but vital for effective clinical management of inherited cardiomyopathies.

Furthermore, detection of this variant facilitated reproductive risk assessment, given the 50% transmission probability associated with autosomal dominant inheritance. Early identification of disease-causing variants in cardiomyopathy-associated genes allows for timely intervention, precise risk stratification, and targeted surveillance in affected families.

In conclusion, multidisciplinary collaboration is essential for the optimal care of patients with suspected genetic cardiovascular disorders. Physicians should refer individuals with suspected inherited disease to clinical genetics specialists for appropriate testing and molecular finding interpretation. This integrated approach guarantees accurate diagnosis, effective risk assessment, and evidence-based clinical follow-up in the era of personalised medicine.

---

No conflict of interest was declared

5. Hall CL, Akhtar MM, Sabater-Molina M, et al. Filamin C variants are associated with a distinctive clinical and immunohistochemical arrhythmogenic cardiomyopathy phenotype. *Int J Cardiol*. 2020;307:101-108. doi:10.1016/j.ijcard.2019.09.048.
6. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, 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;29(2):270-276. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
7. Groeneweg JA, van Dalen BM, Cox MPGJ, et al. 2023 European Society of Cardiology guidelines on the management of cardiomyopathies : Statement of endorsement by the NVVC. *Neth Heart J*. 2025;33(5):148-156. doi:10.1007/s12471-025-01955-2.