



Reporte de caso

Cardiomiopatía hipertrófica variante medio apical con mutación de la filamina C, una variante poco común. Reporte de caso

Juan D. Orozco Burbano ^{1,2,a}, Carlos H. Palacios ^{3,a}, Clara I. Saldarriaga Giraldo ^{2,4,5,a}, Luisa F. Durango Gutiérrez ^{2,6,a}, Juan C. Rendón Isaza ^{2,7,a}

Recibido: 29 de abril del 2024
Aceptado: 22 de agosto del 2024
En línea: 09 de septiembre del 2024

Filiación de los autores

- ¹ Departamento de Cardiología Clínica, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
 - ² Clínica CardioVID, Medellín, Colombia.
 - ³ Departamento de Cardiología Clínica, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.
 - ⁴ Departamento de cardiología e Insuficiencia cardiaca, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
 - ⁵ Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
 - ⁶ Departamento de Ecocardiografía, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
 - ⁷ Departamento de Cirugía Cardiovascular, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
- ^a Médico

Correspondencia

Juan David Orozco Burbano
Dirección: Calle 47 F # 91 a 30, Floresta Santa Lucía, Medellín – Colombia

Correo

juan.orozcob@upb.edu.com

Financiamiento

Autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Citar como

Orozco Burbano JD, Palacios CH, Saldarriaga Giraldo CI, Durango Gutiérrez LF, Rendón Isaza Jc. Cardiomiopatía hipertrófica variante medio apical con mutación de la filamina c, una variante poco común. Reporte de caso. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2024;5(3):167-170. doi: 10.47487/apcyccv.v5i3.379.



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

ABSTRACT

La Cardiomiopatía hipertrófica presenta diferentes espectros de presentación, entre ellos la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo. El fenotipo más común es la variante septal asimétrica, siendo infrecuente encontrar la variante medio apical. Por otra parte, existen mutaciones puntuales asociadas a la cardiomiopatía hipertrófica siendo la variante de la filamina C una condición poco usual en estos pacientes. A continuación, se presenta el caso de un paciente sexo masculino de 23 años con diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica variante medio apical, en quien se documenta variante de la filamina C, ante la inadecuada respuesta y persistencia de sintomatología frente al manejo médico, se realizó el procedimiento de miectomía con abordaje transapical, con posterior mejoría de sintomatología clínica y obstrucción al tracto de salida. Este caso permite ilustrar una variante poco común con un abordaje quirúrgico diferente al convencional transaórtico con mejoría marcada de síntomas.

Palabras clave: Cardiomiopatía Hipertrófica; Obstrucción del Flujo de Salida del Ventrículo Izquierdo; Insuficiencia Cardiaca (DeCS-BIREME).

RESUMEN

Hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular phenotype and filamin C mutation, an uncommon case report

Hypertrophic cardiomyopathy has a different presentation spectrum, including left ventricular outflow tract obstruction. The most common phenotype is the asymmetric septal variant, with the mid-apical variant being rare. On the other hand, there are specific mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy, with the Filamin C variant being an unusual condition in these patients. Therefore, we present the case of a 23-year-old male patient with a diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in whom a Filamin C variant was documented. Given the inadequate response and persistence of symptoms to medical management, a myectomy procedure was performed with a transapical approach, with subsequent improvement in clinical symptoms and outflow tract obstruction. This case illustrates a rare variant with a surgical approach different from the conventional transaortic approach, with marked improvement in symptoms.

Keywords: Cardiomyopathy Hypertrophic; Ventricular Outflow Obstruction, Left; Heart Failure. (source: MeSH-NLM).

Introducción

La cardiomiopatía hipertrófica (CMH) es una afección primaria del músculo cardíaco la cual consiste en un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo ≥ 15 mm en cualquier segmento miocárdico que no se explica únicamente por condiciones de sobrecarga ⁽¹⁾. La CMH puede presentarse con diferentes espectros clínicos, entre ellos la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) ⁽²⁾. Comúnmente, involucra al septum en la porción basal; pueden encontrarse diferentes fenotipos, entre ellos la variante apical que varía en frecuencia dependiendo de la población estudiada, se ha documentado desde un 3 a 11% de las CMH en Estados Unidos. Es más frecuente en hombres que en mujeres ⁽³⁾, con una proporción de casos con diagnóstico genético y transmisión mendeliana que puede ser positivo hasta en hasta un 60% de los pacientes ⁽⁴⁾, y se encuentra principalmente en individuos con variantes sarcoméricas o sarcoméricas negativas que generan diferentes espectros de presentación clínica ⁽⁵⁾.

La variante de la filamina C (*FLNC*) es poco frecuente en la CMH y se ha asociado a presentaciones sindrómicas y elevado riesgo de muerte súbita, es más frecuente esta variante en la cardiomiopatía restrictiva y no dilatada ⁽¹⁾. Por tal motivo, se presenta el siguiente caso de un paciente con diagnóstico de CMH variante septal asimétrica con importante gradiente intracavitario y variante de la *FLNC* en quién se realizó un abordaje quirúrgico transapical con mejoría posterior de su sintomatología.

Reporte de caso

Paciente de sexo masculino de 23 años, natural de Itagüí - Colombia, antecedente familiar de muerte súbita de etiología no clara en abuelo a los 50 años, sin otros antecedentes familiares o personales de importancia. Venía en seguimiento externo por episodios sincopales a repetición con diagnóstico desde la infancia de disfunción del nodo sinusal sintomática por lo que se le implantó un marcapaso.

Durante controles posteriores no hay reporte de deterioro de clase funcional hasta el año 2012 en Guayaquil-Ecuador. Durante su hospitalización se realiza el cambio de generador; en el primer mes postoperatorio presenta como complicación temprana una infección de bolsillo de marcapaso por lo que requirió el explante de la unidad generadora con posterior abandono de electrodo ventricular previamente implantado. Se realiza un nuevo implante de marcapaso en el lado contralateral sin complicaciones ni registro de nuevos eventos sincopales en los siguientes 10 años de seguimiento.

Seis meses antes del ingreso presentaba deterioro de clase funcional NYHA III, sin otros síntomas y sin reportes de evaluaciones por servicio de electrofisiología desde el último implante de generador de marcapaso en 2012. Durante controles ambulatorios se reportó la suspensión del tratamiento con beta bloqueador debido a la pobre tolerancia.

Al examen físico se encontró soplo sistólico en foco aórtico II/VI sin irradiación, no presentó signos de congestión central o

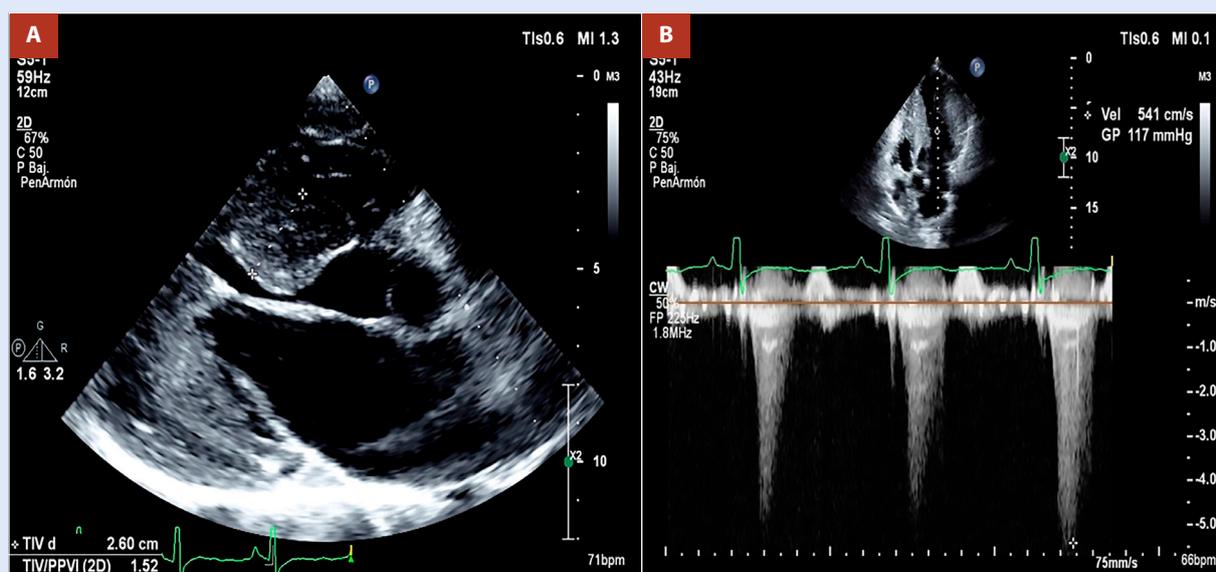


Figura 1. (A) Ecocardiograma transtorácico proyección paraesternal eje largo con documentación de septum de 2,6 cm y documentación de engrosamiento medioventricular. **(B)** Doppler continuo en TSVI con gradiente intracavitario pico de 117 mmHg.

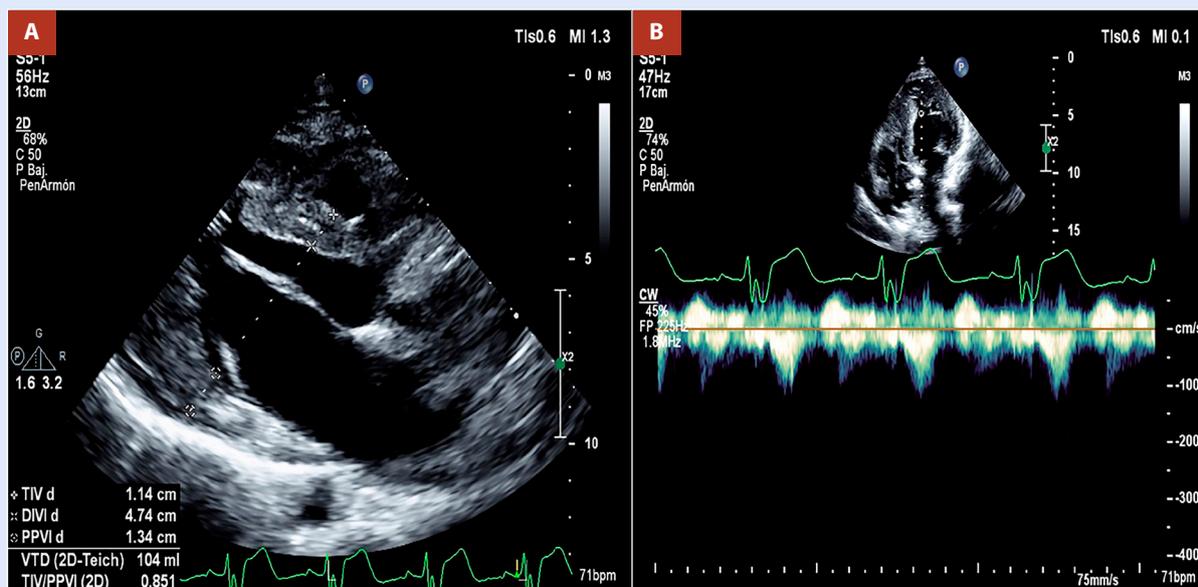


Figura 2. (A) Proyección paraesternal eje largo con documentación de septum de 1,1 cm. (B) Doppler continuo en TSVI sin evidencia de gradiente intracavitario.

periférica. Dentro de los laboratorios no se evidenció alteración en función renal, electrolítica ni del perfil hematológico. Se programó el marcapaso con evidencia de agotamiento de la batería de generador. Se realizó un ecocardiograma transtorácico donde se encontró hipertrofia concéntrica severa del septum interventricular a nivel medio ventricular, de 26 mm con gradiente intracavitario pico de 117 mmHg (Figura 1) y movimiento sistólico anterior del velo mitral (SAM) el cual generaba una regurgitación mitral leve.

Fue evaluado por *Heart Team*, debido al score de riesgo de muerte súbita (16,8%) además de tener antecedentes familiares de muerte súbita considerando EUROSCORE II 0,67%; en cuanto a los electrodos abandonados previamente y la contraindicación de realización de resonancia magnética cardiaca, dado a la incompatibilidad del marcapaso, se realiza un estudio tomográfico y se consideró la realización de miectomía por sintomatología y variante documentada.

Fue programado para realización de miectomía medio ventricular por abordaje transapical con retiro de electrodos; se realizó la ventriculotomía izquierda en el ápex, con posterior resección del septum desde el parte medio ventricular hasta la base, con posterior retiro de electrodos adheridos a velo septal tricúspideo. No hubo complicaciones intraoperatorias y posteriormente se presentó disminución del gradiente intracavitario sin presencia del fenómeno SAM (Figura 2). Durante su estancia en Unidad de Cuidados Intensivos el paciente cursó con dos episodios documentados de taquicardia ventricular con inestabilidad hemodinámica por lo cual se le colocó un cardiodesfibrilador implantable (CDI) compatible con resonancia magnética (MRI) ST Jude sin presentar nuevos episodios de TV. El paciente cursó sin nuevas interurrencias y se

iniciaron los estudios ambulatorios de estudio genético debido a sus antecedente familiares.

El paciente presentó una evolución posoperatoria favorable luego del implante de CDI. En los estudios genéticos se encontró una variante, probablemente patogénica, en heterocigosis del FLNC, c 4636G>A consistente con miocardiopatía familiar hipertrófica tipo 26 autosómica dominante.

Actualmente, el paciente se encuentra en clase funcional I, sin arritmias evidenciadas en la telemetría y en tratamiento regular con Bisoprolol 5 mg. Se inició ampliación de estudio genético a familiares directos, sin embargo, debido al difícil acceso a servicios de salud su ejecución fue limitada.

Discusión

La CMH es una de las cardiomiopatías más frecuentes a nivel mundial, se estima una prevalencia de 0,2%⁽¹⁾. La mayoría de los casos de CMH se asocian con ocho variantes sarcoméricas establecidas; esto conlleva a una alteración en la codificación de proteínas implicadas en la homeostasis del calcio o genes que codifican para proteínas del disco Z, como la FLNC, se presentan con menor frecuencia en la CMH⁽⁶⁾.

La FLNC es una proteína dimérica de gran tamaño que se une a la actina y se localiza en las premiofibrillas, los discos Z y discos intercalados donde interviene en la estabilización mecánica y la señalización intracelular de los miocitos^(6,7). Variantes de la FLNC se han asociado más con el desarrollo de cardiomiopatías restrictivas y arritmogénicas. Sin embargo, mutaciones en esta proteína pueden alterar la estructura del sarcómero generando

una organización alterada de las miofibrillas. Esta alteración estructural genera agregados proteicos que conducen finalmente a la desorganización sarcomérica y al probable desarrollo de CMH⁽⁸⁾. Las mutaciones no sarcoméricas, como la FLNC, se han asociado más al desarrollo de hipertrofia septal basal aislada, con menor realce tardío de gadolinio, pero más OTSVI⁽⁵⁾, como lo presentó en el paciente del caso actual.

Es de vital importancia el hallazgo genético implicado debido a la estrecha relación entre la FLNC y muerte súbita, los cuales han sido estudiados en pacientes con miocardiopatía dilatada, arritmogénica e hipertrófica. Esta variante se asocia a una prevalencia de falla cardíaca avanzada a los 5 años, y desarrollo de arritmias ventriculares entre el 22 al 27%, siendo el primer caso reportado en Colombia.

Respecto a la miectomía, la técnica septal transaórtica extendida es la mejor opción de tratamiento para los pacientes con OTSVI cuyos síntomas son refractarios al tratamiento médico. Por otra parte, este abordaje es útil para pacientes con obstrucción subaórtica⁽⁹⁾. Para los pacientes con compromiso obstructivo medio ventricular (OMV) como causa subyacente del gradiente residual es eficaz un abordaje transapical⁽¹⁰⁾. En una cohorte de 115 pacientes llevados a esta técnica entre 1993 y 2012, de los cuales 55 pacientes tenían un fenotipo OMV (n=55), en su totalidad presentaron disminución del gradiente y sin complicaciones posteriores como defectos ventriculares septales, pseudoaneurisma del VI o arritmias ventriculares, siendo el abordaje transapical seguro y eficaz para el alivio de

la OMV, con resultados hemodinámicos similares al abordaje transaórtico^(11,12). Este mismo abordaje fue realizado en nuestro paciente, con posterior éxito clínico, disminución del gradiente y mejoría de la sintomatología clínica.

En conclusión, la variante de la FLNC se ha asociado en gran medida a cardiomiopatías restrictivas y no dilatadas, con presentación poco frecuente en pacientes con CMH. Es crucial el estudio genético en el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes debido al elevado riesgo de muerte súbita en poblaciones con variante de FLNC, donde esta última es de vital importancia para guiar nuestra actitud terapéutica por la progresión de enfermedad y requerimientos de dispositivos avanzados. No hay casos reportados en nuestro medio acerca de la miectomía con abordaje transapical en estos pacientes; sin embargo, es una alternativa más a estos pacientes con OMV, con una importante mejoría y seguridad en los resultados clínicos del paciente.

Consideraciones éticas

Para la realización y presentación del presente caso se obtuvo el consentimiento informado previo del paciente, explicando claramente la confidencialidad y protección de sus datos. Posteriormente, firmó y aceptó la socialización del caso. El consentimiento informado reposa en el archivo de investigación de la clínica CardioVID.

Contribuciones de los autores

JDOB y CHP: conceptualización, investigación y escritura del artículo. **CIS:** conceptualización, investigación, escritura y revisión del artículo. **LFD y JCR:** supervisión y revisión del artículo.

Referencias bibliográficas

- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
- Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman SF, et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM registry. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(19):2333-2345. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
- Jan MF, Todaro MC, Oreto L, Tajik AJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: Present status. *Int J Cardiol*. 2016;222:745-59. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.154.
- Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
- Huang C, Zheng Y, Zhang W, Chen Z, Huang Z, Fang Y. Case Report: A Chinese Family of Hypertrophic Cardiomyopathy Caused by a Novel Splicing Mutation in the FLNC Gene. *Front Genet*. 2022;13:894791. doi: 10.3389/fgene.2022.894791.
- Mao Z, Nakamura F. Structure and Function of Filamin C in the Muscle Z-Disc. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2696. doi: 10.3390/ijms21082696.
- Leber Y, Ruparel AA, Kirfel G, Van Der Ven PF, Hoffmann B, Merkel R, et al. Filamin C is a highly dynamic protein associated with fast repair of myofibrillar microdamage. *Hum Mol Genet*. 2016;25(13):2776-2788. doi: 10.1093/hmg/ddw135.
- Fujita M, Mitsuhashi H, Isogai S, Nakata T, Kawakami A, Nonaka I, et al. Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant *zacro*. *Dev Biol*. 2012;361(1):79-89. doi: 10.1016/j.ydbio.2011.10.008.
- Nguyen A, Schaff HV. Transaortic Septal Myectomy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;22(4):200-215. doi: 10.1053/j.optechstcvs.2018.06.001.
- Hang D, Schaff HV, Ommen SR, Dearani JA, Nishimura RA. Combined transaortic and transapical approach to septal myectomy in patients with complex hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(5):2096-2102. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.054.
- Kotkar KD, Said SM, Schaff HV. Transapical approach for myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(4):419-22. doi: 10.21037/acs.2017.06.02.
- Sun D, Schaff HV, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, Ommen SR. Transapical Septal Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy with Midventricular Obstruction. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(3):836-844. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.182.