

Luis Álvarez-Acosta^{a,*}, Leydimar Anmad Shihadeh^a,
Lina I. Pérez-Méndez^b, Nerea Torres González^a,
Pablo Ruiz-Hernández^c y Julio Hernández-Afonso^a

^aServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^bUnidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: luisalvarez82@gmail.com
(L. Álvarez-Acosta).

On-line el 4 de mayo de 2022

BIBLIOGRAFÍA

1. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, et al. Compromising bradycardia: Management in the emergency department. *Resuscitation*. 2007;73:96–102.
2. Jordán-Martínez L, Rivera-López R, Bermúdez-Jiménez F, et al. Atrioventricular block in patients undergoing treatment with bradycardic drugs. Predictors of pacemaker requirement. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:554–560.
3. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:e51–e156.
4. Michele Brignole P, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:2281–2329.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2022.04.003>

0300-8932/ © 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Descripción de una nueva variante en *FHL1* asociada a miocardiopatía hipertrófica con presentación precoz y agresiva



Description of a novel variant in the *FHL1* gene associated with hypertrophic cardiomyopathy with early and aggressive presentation

Sr. Editor:

Se presenta el caso de un niño de 9 años, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedades cardiovasculares, que sufrió una parada cardíaca extrahospitalaria mientras jugaba al fútbol en el colegio. Después de 7 min de maniobras de reanimación avanzada, el paciente recuperó la circulación espontánea.

Al ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, el electrocardiograma (ECG) del paciente mostraba ritmo sinusal, ondas T aplanadas y depresión del segmento ST en las derivaciones inferolaterales y ondas Q patológicas en aVR (figura 1A). La ecocardiografía mostró hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) asimétrica, con tabique interventricular de 21 mm (*Z score* > +6), función sistólica conservada y movimiento anterior sistólico de la válvula mitral, lo que motivaba un gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) de hasta 90 mmHg, con posterior insuficiencia mitral moderada (figuras 1B y C). La exploración neurológica fue normal, sin afectación de los músculos o las articulaciones de las extremidades y sin aumento anómalo de la creatinina. Doce días después del ingreso, se implantó un desfibrilador automático (DAI) subcutáneo en prevención secundaria. El paciente tuvo una recuperación satisfactoria, comenzó tratamiento con propranolol y permaneció asintomático hasta 1 año después, cuando tuvo una descarga apropiada del DAI.

Se recogió una muestra de sangre para el análisis de exoma clínico mediante secuenciación de nueva generación (NGS) que incluyó 199 genes relacionados con cardiopatía. Se identificó una nueva variante *nonsense* en el exón 2 del gen *FHL1* (cromosoma X) en hemigigosis: NM_001159699: c.144dupT;p. (Asp49*), que se consideró probablemente patógena (figura 1D). No se encontraron otras variantes relevantes en genes asociados con miocardiopatía hipertrófica (MCH).

Se hicieron pruebas genéticas y clínicas a la madre y los 2 hermanos del paciente. Se demostró que la madre era portadora de la variante, con fenotipo normal. Los hermanos no tenían un fenotipo ecocardiográfico con alteraciones, aunque el ECG del

hermano mayor mostró anomalías sutiles, como ondas Q patológicas y ondas T aplanadas en las derivaciones laterales. El resultado del estudio genético de cosegregación fue negativo en el hermano menor, pero la variante sí estaba presente en el hermano mayor. También se hizo la prueba a la abuela, las tías y el tío maternos; todos presentaron un fenotipo normal y ninguno era portador de la mutación (figura 1E). No se pudo hacer la prueba al abuelo materno del caso índice porque ya había fallecido. En este escenario, ni los tíos ni la abuela eran portadores de *FHL1* c.144dupT, por lo que se supone que la variante sería una mutación *de novo* en la madre.

Se describe el caso de un niño con MCH, cuya presentación fue un episodio de muerte súbita recuperada, portador de una nueva variante no descrita antes y probablemente patogénica en un gen no sarcomérico con patrón de herencia ligada al cromosoma X. Se ha descrito que *FHL1* es un gen patogénico implicado en la etiología de varias miopatías esqueléticas, a veces junto con miocardiopatía dilatada, no compactada o, con más frecuencia, hipertrófica^{1,2}. Se encuentra en el cromosoma Xq26.3 y codifica el dominio *four and a half LIM domains protein 1* (LIM 4.5 1), un miembro de la familia de proteínas LIM. Cada dominio LIM contiene 2 dedos de zinc de unión, que están muy conservados. Las mutaciones que afectan a estas regiones suelen ser patogénicas^{2,3}. *FHL1* es la principal isoforma en el músculo esquelético y cardíaco y desempeña un papel importante en la síntesis de proteínas sarcoméricas, la integridad y la señalización intracelulares, la transcripción génica y la detección de estrés biomecánico².

Además, cada vez hay más pruebas de que algunas mutaciones en *FHL1* también podrían explicar la patogénesis de casos atípicos de MCH aislada que no se puede explicar por mutaciones sarcoméricas tradicionales. *FHL1* es el único miembro de la familia de proteínas LIM con diferentes variantes de empalme (*splicing*) y sus mutaciones generan péptidos dañinos que causan hipertrofia cardíaca, disfunción diastólica o deterioro de la contractilidad miocárdica^{1,4}.

La tabla 1 resume las publicaciones previas de los pocos casos y familias con MCH sin miopatía que se han relacionado con variantes de *FHL1* (en heterocigosis o hemigigosis). El patrón de HVI es heterogéneo y hay algunos casos notificados de anatomía «esponjosa» que no cumplen los criterios de VI no compactado^{4,5}. Los varones portadores de variantes truncadas tienden a presentar un curso clínico muy agresivo y precoz tanto de la insuficiencia cardíaca avanzada como de las arritmias ventriculares malignas. En cambio, las mujeres heterocigotas descritas hasta la fecha presentan una afectación cardíaca más leve¹.

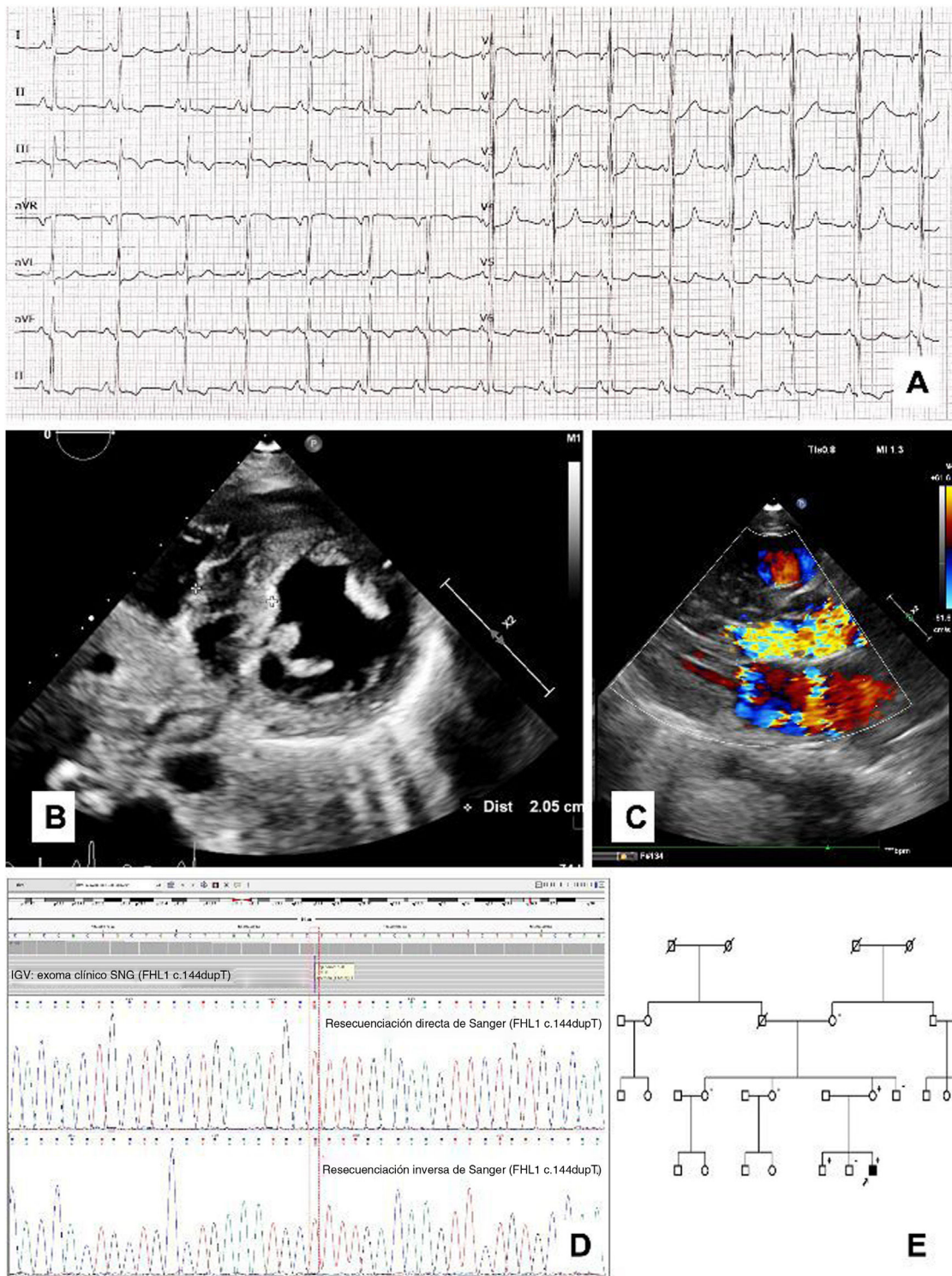


Figura 1. A: electrocardiograma del caso inicial en diagnóstico que muestra repolarización anómala en derivaciones inferolaterales y ondas Q patológicas en aVR. B: ecocardiografía bidimensional en la proyección paraesternal de eje corto de los músculos papilares, que muestra HVI asimétrica. C: vista paraesternal de eje largo de la ecocardiografía Doppler de flujo de color transtorácico, que muestra obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo e insuficiencia moderada de la válvula mitral posterior. D: detección y validación de la variante c.144dupT de *FHL1* en Integrative Genomics Viewer y Chromas-Sanger Viewer. E: genealogía familiar; la flecha indica el caso índice. IGV: *Integrative Genomics Viewer*; SNG: secuenciación de nueva generación.

Tabla 1Casos descritos anteriormente de MCH aislada debida a mutaciones de *FHL1*

Sexo y edad en el momento del diagnóstico	Variante de <i>FHL1</i>	Fenotipo cardiaco	Eventos cardiovasculares	Referencia bibliográfica
Varón, 16 años	c.134delA, p.Ser45fs <i>Nonsense</i>	MCH, predominio septal. Obstrucción del TSVI. TIV 20 mm. Alteraciones del ECG		Friedrich et al. <i>Hum Mol Genet.</i> 2012 ²
Mujer, 43 años	c.459C>A, p.Cys153X <i>Nonsense</i>	MCH. TIV 17 mm. Alteraciones del ECG		Friedrich et al. <i>Hum Mol Genet.</i> 2012 ²
Varón, 18 años	c.599_6000insT, p.F2000fs32X <i>Nonsense</i>	MCH aislada, restrictivo. TIV 24 mm. Insuficiencia mitral moderada. Alteraciones del ECG	Trasplante de corazón a los 31 años (IC en fase terminal)	Hartmannova et al. <i>Circ Cardiovasc Genet.</i> 2013 ¹
Varón, 55 años	c.599_6000insT, p.F2000fs32X <i>Nonsense</i>	MCH aislada. TIV 20 mm. Insuficiencia mitral moderada. Alteraciones del ECG	Trasplante de corazón a los 59 años (IC en fase terminal)	Hartmannova et al. <i>Circ Cardiovasc Genet.</i> 2013 ¹
Varón, 38 años	c.468_469insC. NM_001159700_1 <i>Nonsense</i>	MCH, predominio apical y medioventricular. TIV 17 mm. Dilatación biauricular. Disfunción diastólica. FEVI 56%. RM con realce tardío de gadolinio	Fibrilación auricular. Muerte a los 61 años (fibrosis pulmonar, insuficiencia pulmonar y multiorgánica)	Gallego-Delgado et al. <i>Int J Cardiol.</i> 2015 ³
Mujer, 32 años	c.468_469insC. NM_001159700_1 <i>Nonsense</i>	MCH, predominio apical y medioventricular. TIV 21 mm. Disfunción diastólica. FEVI 73%. RM con realce tardío de gadolinio	Fibrilación auricular. Ictus a los 46 años	Gallego-Delgado et al. <i>Int J Cardiol.</i> 2015 ³
Varón, 8 años	c.468_469insC. NM_001159700_1 <i>Nonsense</i>	MCH asimétrica. TIV 27 mm. Obstrucción del TSVI. VI restrictivo. FEVI 23%.	MSC (TV) recuperada a los 8 años. Trasplante de corazón a los 17 años	Gallego-Delgado et al. <i>Int J Cardiol.</i> 2015 ³
Varón, 7 años	c.468_469insC. NM_001159700_1 <i>Nonsense</i>	MCH obstructiva asimétrica. TIV 19 mm. Insuficiencia mitral moderada	Prevención primaria con DAI a los 11 años. Descarga apropiada a los 17 años. MSC (TV, con una FC más baja que el umbral de DAI) a los 17 años	Gallego-Delgado et al. <i>Int J Cardiol.</i> 2015 ³
Varón, 19 años	c.267C>A, p.Cys89Ter <i>Nonsense</i>	MCH con fibrosis intersticial extensa en la autopsia. TIV 20 mm	Parada cardiaca súbita	Gaertner-Rommel et al. <i>Mol Genet Genomic Med.</i> 2019 ⁵

DAI: desfibrilador automático implantable; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MSC: muerte súbita cardiaca; RM: resonancia magnética; TIV: tabique interventricular; TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo; TV: taquicardia ventricular; VI: ventrículo izquierdo.

La variante de [0] *FHL1* c.144dupT en pacientes aún no estaba descrita ni se halla en las bases de datos poblacionales. Al igual que otras variantes patogénicas/probablemente patogénicas en *FHL1*, la mutación genera una proteína truncada. En este caso concreto, se predice que la variante generará una proteína acortada (49 aminoácidos en lugar de 296, con la pérdida de todos los elementos funcionales). Se considera probablemente patogénica según los criterios modificados del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG)⁶. Otro paciente con MCH aislada, notificado en 2012, mostró una mutación con una localización genómica muy cercana, c.134delA (p.Ser45fs)².

El caso índice presentado sufrió una parada cardiaca a la edad de 9 años. Según la información disponible, solo se había publicado un caso semejante³. Los autores describen una familia con una nueva variante por desplazamiento del marco de lectura en *FHL1* y MCH aislada, diagnosticada en un niño de 8 años que había sufrido una taquicardia ventricular. En cuanto al resto de la familia, la madre tenía un fenotipo normal en la primera evaluación. Este hallazgo está en consonancia con casos previos notificados de mujeres con fenotipo leve y similar a otras enfermedades con un patrón de herencia ligado al cromosoma X. El hermano mayor era portador de la variante, aunque no tenía un fenotipo claro cuando lo examinaron por primera vez. Sin embargo, la penetrancia

incompleta y la expresividad variable son frecuentes en la MCH, así como en otras miocardiopatías. Cabe destacar que el paciente todavía es muy joven, de modo que está justificado un estrecho seguimiento.

La muerte súbita cardiaca (MSC) como presentación de la MCH es muy poco frecuente en la población pediátrica, pero potencialmente grave. En la actualidad, muchas investigaciones están tratando de determinar los principales factores de riesgo que deben tenerse en cuenta para evitar las arritmias ventriculares malignas en niños con MCH. Las pruebas genéticas son muy útiles para confirmar el diagnóstico, el cribado familiar y el asesoramiento genético. Sin embargo, con pocas excepciones y casos de doble mutación, la mayoría de las variantes causales de MCH no ofrecen información pronóstica sobre el riesgo arrítmico. Las pruebas genéticas disponibles actualmente, con grandes paneles de genes o exomas, pueden ofrecer más información sobre la estratificación del riesgo de MSC, aunque los resultados deben interpretarse con cautela.

Sin embargo, respecto a la MCH relacionada con *FHL1*, se cree que las pruebas publicadas y el caso que se presenta aquí demuestran que los pacientes varones jóvenes con MCH aislada y variantes truncadas en *FHL1* parecen presentar un curso agresivo. Por lo tanto, para los varones portadores de una variante

probablemente patogénica en *FHL1* con MCH podría considerarse el implante precoz de un DAI.

Los autores aceptan toda la responsabilidad por el contenido del original según lo definido por el *International Committee of Medical Journal Editors*. La investigación comunicada se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones internacionalmente aceptadas para la investigación clínica (Declaración de Helsinki de la *World Medical Association*, revisada en octubre de 2013). Los autores confirman que obtuvieron el consentimiento informado por escrito de la madre del paciente para su publicación en Rev Esp Cardiol y su difusión de forma impresa y electrónica.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron ninguna ayuda económica.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. López Blázquez: concepto y diseño del artículo, obtención de datos, redacción, aprobación final de la versión para publicación, garantía de la exactitud e integridad del artículo. A.I. Fernández Ávila: análisis e interpretación de los datos, aprobación final de la versión para publicación. R. Álvarez García-Rovés: obtención de datos. M. Centeno Jiménez: obtención de datos. C. Gómez González: revisión del contenido del artículo. M.Á. Espinosa Castro: concepto y diseño del artículo, revisión del contenido, aprobación final de la versión para publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay ningún conflicto de intereses.

María López Blázquez^{a,b,*}, Ana Isabel Fernández Ávila^{b,c,d},
Reyes Álvarez García-Rovés^{a,b}, Miriam Centeno Jiménez^{a,b},
Cristina Gómez González^{b,c,d,e} y
María Ángeles Espinosa Castro^{b,c,d,e}

^aServicio de Cardiología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bInstituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^dFacultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^eServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: mlblazquez@salud.madrid.org,
lopezblazquezmaria@gmail.com (M. López Blázquez).

On-line el 21 de junio de 2022

BIBLIOGRAFÍA

1. Hartmannova H, Kubanek M, Sramko M, et al. Isolated X-linked hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel mutation of the four-and-a-half LIM domain 1 gene. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6:543–551.
2. Friedrich FW, Wilding BR, Reischmann S, et al. Evidence for FHL1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*. 2012;21:3237–3254.
3. Gallego-Delgado M, Gonzalez-Lopez E, Garcia-Guereta L, et al. Adverse clinical course and poor prognosis of hypertrophic cardiomyopathy due to mutations in FHL1. *Int J Cardiol*. 2015;191:194–197.
4. Liang Y, Bradford WH, Zhang J, et al. Four and a half LIM domain protein signaling and cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2018;10:1073–1085.
5. Gaertner-Rommel A, Tiesmeier J, Jakob T, et al. Molecular autopsy and family screening in a Young case of sudden cardiac death reveals an unusually severe case of FHL1 related hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7:e841.
6. Richards S, Aziz N, Sherri B, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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;17:405–424.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.04.011>

0300-8932/ © 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.