

## Carta científica

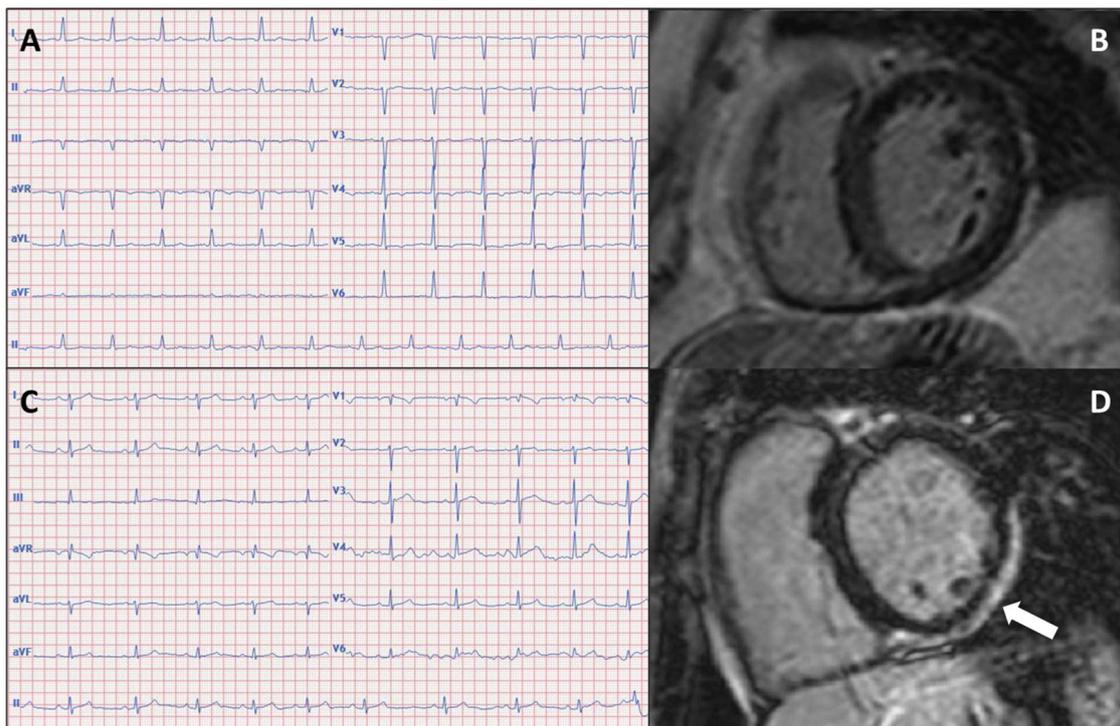
**Miocardiopatía dilatada por mutación en filamina C: tratamiento con antraciclina como desencadenante*****Dilated cardiomyopathy due to filamin C mutation: anthracycline treatment as a trigger*****Sr. Editor:**

El tratamiento quimioterápico de los pacientes con neoplasias malignas es potencialmente cardiotoxico, y la disfunción ventricular secundaria a cardiotoxicos (DV-CTOX) es una de las complicaciones más frecuentes<sup>1</sup>. Su presentación depende del riesgo basal del paciente, por lo que es fundamental una adecuada estratificación. Actualmente se recomienda considerar determinadas características clínicas (edad, factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardíaca), la asociación con otros tratamientos cardiotoxicos y, en el caso de las antraciclina, la dosis acumulada<sup>2</sup>. Sin embargo, hay casos que desarrollan una disfunción ventricular desproporcionada en comparación con el riesgo basal estimado, lo que indica una susceptibilidad individual a la enfermedad. En este sentido, se han descrito familias que comparten casos de miocardiopatía dilatada y DV-CTOX, lo que apunta a una base genética común<sup>3</sup>. Recientemente se ha demostrado que las variantes de tipo truncamiento en el gen *TTN* son significativamente prevalentes en pacientes con DV-CTOX y se relacionan con mayor incidencia de eventos adversos<sup>4</sup>. La información sobre otros genes potencialmente asociados es escasa y no hay

recomendaciones específicas sobre la realización de estudio genético en este contexto.

Se presenta el caso de una mujer de 74 años hipertensa, bien controlada, con antecedente de cáncer de mama tratado con antraciclina y radioterapia y ecocardiografía previa al tratamiento normal. Pasados 10 años desde el tratamiento, la paciente desarrolló clínica de insuficiencia cardíaca y se detectó miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (VI). El electrocardiograma mostraba escasa R en V2-V3 y ondas T aplanadas en cara inferior y V6 y negativas en V4-V5 (figura 1A). Se realizó una coronariografía, que mostró arterias coronarias sanas, y una resonancia magnética cardíaca, en la que no se observó realce tardío de gadolinio (figura 1B). En la historia familiar destacaba la presencia de enfermedad cardiovascular relativamente precoz por vía materna, sin detectarse cardiopatía por ecocardiografía en 1 hermano y 3 hijos varones (figura 2). Para completar la evaluación, se realizó el estudio genético mediante secuenciación de nueva generación, con panel de miocardiopatía dilatada (121 genes), que identificó una variante patogénica en el gen *FLNC* (p.Arg2326\*) descrita previamente en 6 familias, en las que la mayoría de los miembros portadores de la variante presentaban fenotipo de miocardiopatía dilatada y elevada incidencia de arritmias ventriculares.

En el estudio familiar se detectó a 2 hijos portadores asintomáticos con fracción de eyección conservada y sin dilatación, ambos con realce tardío de gadolinio subepicárdico en la pared lateral del VI, ondas T negativas en III y aVF en el



**Figura 1.** A: electrocardiograma del caso índice (II.2). B: resonancia magnética cardíaca de la misma paciente, sin realce tardío de gadolinio. C: electrocardiograma del nieto de la paciente caso índice (IV.2). D: resonancia magnética cardíaca del mismo paciente; patrón de realce tardío de gadolinio subepicárdico en las caras inferior y lateral del ventrículo izquierdo (flecha).

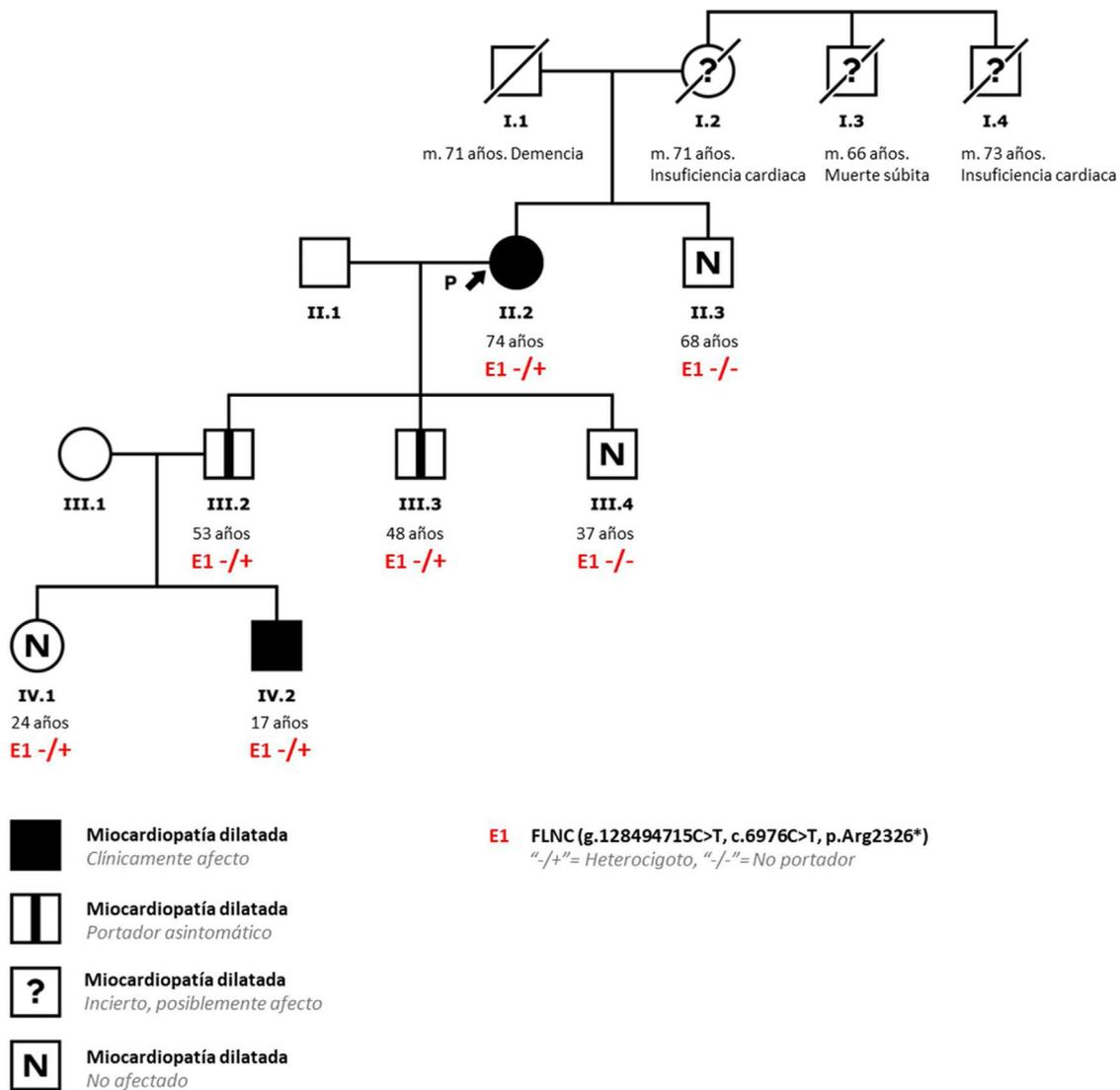


Figura 2. Árbol familiar en el que se muestran los casos estudiados hasta el momento.

electrocardiograma y ausencia de arritmias en registro Holter. Uno de ellos tiene 1 hijo varón de 17 años, federado en fútbol y portador de la variante descrita, que se encuentra asintomático aunque presenta dilatación y disfunción ligera del VI, desviación del eje a la derecha en el electrocardiograma (figura 1C) y patrón de realce tardío de gadolinio subepicárdico en las caras inferior y lateral del VI (figura 1D), sin arritmias en el registro Holter. Su hermana de 24 años es portadora, aunque de momento no presenta fenotipo. En ambos casos se ha recomendado evitar la práctica de deporte de alta intensidad y realizar seguimiento clínico estrecho. Los demás familiares evaluados no son portadores de la variante.

Las variantes de tipo truncamiento en *FLNC* se han asociado con un fenotipo consistente en miocardiopatía dilatada/arritmogénica de predominio izquierdo, caracterizada por una alta incidencia de arritmias ventriculares y una considerable incidencia de muerte súbita, especialmente a partir de los 40 años de edad, incluso en ausencia de disfunción sistólica grave. Los varones desarrollan el fenotipo más pronto y el pronóstico, en relación con el desarrollo de arritmias y muerte súbita, es peor que para las mujeres<sup>5</sup>. Para los portadores, se recomienda una resonancia magnética cardiaca para detectar fibrosis miocárdica y un electrocardiograma Holter para detectar arritmias aunque la ecocardiografía sea normal. Se desaconseja en estos casos la práctica de deporte competitivo. A

diferencia de lo descrito en la literatura, en esta familia la penetrancia es incompleta y el fenotipo, mayoritariamente benigno. Es posible que el fenotipo de algunos truncamientos en *FLNC* sea más variable de lo descrito previamente y que desencadenantes adicionales de tipo ambiental influyan de manera importante en su gravedad, como la quimioterapia o la hipertensión arterial en el caso índice o el deporte competitivo en su nieto, que ha favorecido una aparición temprana de la enfermedad.

En los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, la estratificación del riesgo de desarrollar disfunción ventricular secundaria al tratamiento sigue siendo un reto. Actualmente se basa en marcadores clínicos que no son capaces de predecir la susceptibilidad individual. El estudio genético puede ser útil para identificar a los pacientes con una mayor predisposición a sufrir DV-CTOX, especialmente cuando hay antecedentes familiares sugestivos. Además, permite la identificación precoz de familiares en riesgo que pueden beneficiarse de estrategias preventivas orientadas a retrasar la progresión de la enfermedad y reducir las complicaciones.

Los autores confirman que se ha obtenido el consentimiento informado de la paciente y sus familiares para publicar el caso, incluidas las imágenes.

## FINANCIACIÓN

No se ha requerido.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M.L. Peña Peña y M.R. Caballero Valderrama fueron las responsables del caso presentado, realizaron la revisión bibliográfica y la redacción del manuscrito. S. Navarro Herrero y M.P. Serrano Gotarredona informaron las imágenes de resonancia cardiaca y revisaron el manuscrito. J.E. López Haldón contribuyó al enfoque del manuscrito y realizó una revisión crítica de este.

## CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflicto de intereses.

María de Regla Caballero Valderrama<sup>a,\*</sup>, María Luisa Peña Peña<sup>a</sup>, Silvia Navarro Herrero<sup>b</sup>, María Pilar Serrano Gotarredona<sup>b</sup> y José Eduardo López Haldón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [caballerovmr@gmail.com](mailto:caballerovmr@gmail.com)

(M.d.R. Caballero Valderrama).

On-line el 2 de octubre de 2021

## BIBLIOGRAFÍA

- López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:474–486.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1945–1960.
- Wasielwski M, Van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink ND, et al. Familial dilated cardiomyopathy: another risk factor for anthracycline-induced cardiotoxicity? *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1297–1299.
- García-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;140:31–41.
- 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.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.09.001>

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Resonancia magnética cardiaca para la detección de diferentes mecanismos de daño miocárdico en pacientes que reciben tratamiento con inmunoterapia



### Cardiac magnetic resonance to detect different patterns of myocardial injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors

#### Sr. Editor:

Los avances en los tratamientos del cáncer, como los inhibidores del punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors* [ICI]), han mejorado los resultados, pero también se han relacionado con complicaciones cardiovasculares. Se ha propuesto una variedad de mecanismos para el daño cardiovascular, entre los cuales pueden citarse síndromes coronarios agudos, desenmascaramiento de enfermedades cardiovasculares subyacentes ocultas, arritmias, miocarditis y pericarditis como parte de un síndrome inmunitario sistémico como consecuencia del tratamiento con ICI. Además, a medida que aumenta rápidamente la aplicación clínica del tratamiento con ICI, crece la preocupación por las secuelas a largo plazo en los supervivientes.

La resonancia magnética cardiaca (RMC) es útil para establecer el diagnóstico de los pacientes en que se sospecha daño miocárdico. Hasta la fecha, todos los estudios sobre cardiotoxicidad por ICI han explorado la capacidad de la RMC para detectar exclusivamente miocarditis<sup>1</sup>. El objetivo de este estudio es describir la existencia, el tipo y el grado de daño miocárdico en una cohorte bien definida de pacientes oncológicos tratados con-ICI.

En este estudio de cohortes, observacional y transversal, se seleccionó consecutivamente a pacientes programados para tratamiento con ICI entre abril de 2019 y octubre de 2020 en el Hospital Universitario de Salamanca. El protocolo del estudio fue

aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Salamanca y los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. Se practicó a los pacientes una RMC de 1,5 T (Philips Healthcare, Países Bajos) que incorporaba una evaluación de la morfología y la función cardiacas, secuencia de recuperación con triple inversión de tau corta ponderada en T2 (T2W-STIR), realce tardío de gadolinio (RTG), recuperación de *look-locker* modificada en T1 (con un esquema de adquisición 5(3)3 para T1-MOLLI) antes y 15 min después del gadolinio, y mapeo en T2 (secuencia de gradiente multiteco en eco de espín) según las recomendaciones vigentes<sup>2</sup>. El posprocesado del mapeo se realizó con el *software* Medis 2.1, estableciendo la región de interés en el segmento medioseptal del ventrículo izquierdo en el eje corto. El diagnóstico por RMC de miocarditis aguda se estableció según los criterios Lake Louise<sup>3</sup>; los criterios principales en este documento son un marcador positivo basado en T2 (imágenes ponderadas en T2 o mapeo en T2) y marcadores positivos de caracterización de tejido basados en T1 (tiempo de relajación en T1 o volumen extracelular o RTG anómalo)<sup>3</sup>. Puesto que la miocarditis se diagnosticó con base en los hallazgos de la de RMC, se emplearon como controles las imágenes de RMC de 50 individuos sin cardiopatía y de iguales sexo y edad de una muestra de nuestra población local (NCT03429452)<sup>4</sup>.

Las variables cualitativas se describen como porcentajes y las variables continuas, como mediana [intervalo intercuartílico]. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones entre grupos. Se utilizaron pruebas no paramétricas a nivel ordinal para muestras independientes (prueba de la U de Mann-Whitney). Los análisis se realizaron con SPSS Statistics, versión 22 (IBM, Estados Unidos).

Se incluyó a 53 pacientes consecutivos. La mediana de edad fue de 65 [56–71] años, el 85% de los pacientes eran varones, el 72% presentaba factores de riesgo cardiovascular, el 17% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular y el 60% tomaba medicamentos con efectos cardiovasculares concomitantes. Antes del tratamiento con ICI, al 11% de los pacientes se les realizó cirugía, el