



BASES DE LAS ARRITMIAS

Genética de la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; conceptos básicos

Argelia Medeiros-Domingo

Médico adjunto al Sudden Death Genomics Laboratory. Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA.

Recibido el 26 de agosto de 2009; aceptado el 18 de septiembre de 2009.

PALABRAS CLAVE

Receptor de rianodina;
Taquicardia ventricular
polimorfa
catecolaminérgica;
Muerte súbita; Canales
iónicos; Síncope;
Calsequestrina 2.

KEY WORDS

Ryanodine receptor;
Catecholaminergic
polymorphic ventricular
tachycardia; Sudden
death; Ion channels;
Syncope; Calsequestrin 2.

Resumen

La taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (TVPC) es una canalopatía arritmógena innata que se caracteriza por alteraciones en la regulación del calcio intracelular que favorecen el surgimiento de arritmias ventriculares graves y alto riesgo de muerte súbita en pacientes jóvenes con un corazón de estructura normal. Los afectados suelen presentar síncope al esfuerzo o a la estimulación adrenérgica; la arritmia característica es la taquicardia ventricular bidireccional y/o polimorfa. La detección temprana de la TVPC es importante pues el tratamiento oportuno es eficaz en la prevención de muerte súbita. Desde el punto de vista genético, esta enfermedad es causada por mutaciones en dos proteínas principales: el receptor de rianodina, que genera la forma autosómica dominante y explica cerca de 70% de los casos, y la calsequestrina 2, que origina la forma recesiva y explica menos de 5% de los casos. El estudio genético, además de permitir la detección temprana de portadores asintomáticos, ha desempeñado un papel crucial en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad. El escaneo del gen del receptor de rianodina (RYR-2) representó un reto por su gran tamaño, 105 exones que codifican 4 967 aminoácidos. En la presente revisión se explican conceptos básicos de la enfermedad, el diagnóstico diferencial y nuevas estrategias para el estudio genético.

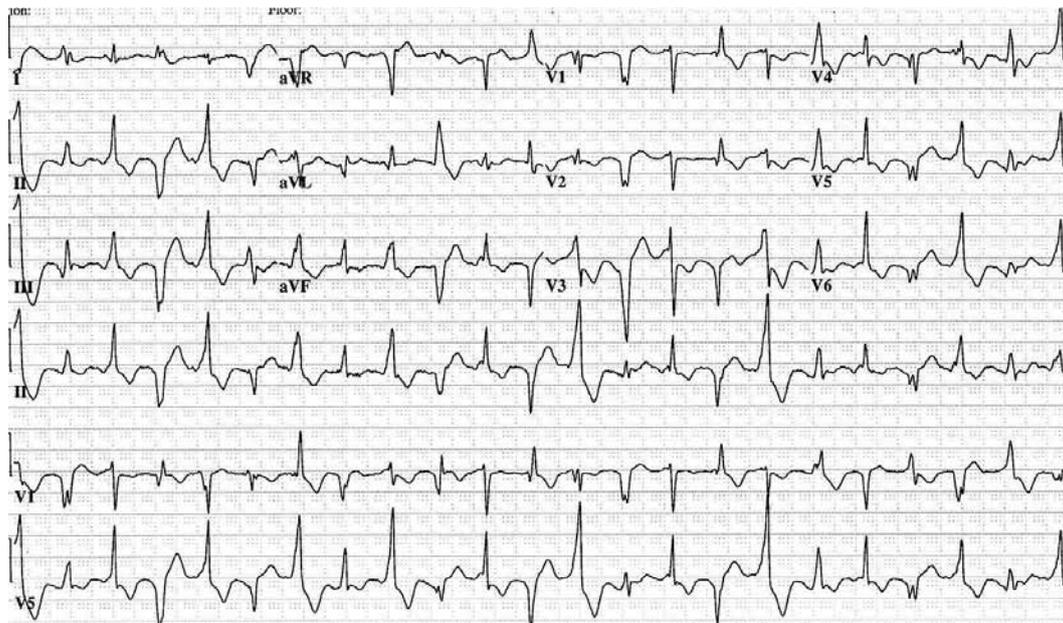
Genetic of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: basic concepts

Abstract

Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) is a cardiac channelopathy characterized by altered intracellular calcium handling resulting in ventricular arrhythmias and high risk of cardiac sudden death in young cases with normal structural hearts. Patients presents with exertional syncope and the trademark dysrhythmia is polymorphic and/or bidirectional ventricular tachycardia during exercise or adrenergic stimulation. Early detection of CPVT is crucial because opportune medical intervention prevents sudden cardiac death. Mutations in the ryanodine receptor (RYR2) explain nearly 70% of the CPVT cases and cause the autosomic dominant form of the disease. Mutations in calsequestrin 2 causes a recessive form and explain less than 5% of all cases. Genetic screening in CPVT, besides providing early detection of asymptomatic carriers at risk, has provided important insights in the mechanism underlying the disease. Mutational analysis of RYR2 has been a challenge due to the large size of the gene, 105 exons encoded for 4 967 amino-acids. In this review we analyze general concepts of the disease, differential diagnosis and strategies for genetic screening.

Correspondencia: Dra. Argelia Medeiros-Domingo, M.D., Ph.D. Windland Smith Rice Sudden Death Genomics Laboratory, Guggenheim 501. Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. Teléfono: 507-538-0781; Fax: 507-284-3757. Correo electrónico: medeirosdomingo.argelia@mayo.edu argeliamed@yahoo.com

Figura 1. Taquicardia ventricular bidireccional. Electrocardiograma de 12 derivaciones de un paciente con taquicardia ventricular catecolaminérgica y mutación en el receptor de rianodina. Se observan breves episodios de taquicardia ventricular bidireccional durante el ejercicio.



Introducción

La taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (TVPC) es un trastorno del ritmo potencialmente letal y heredable que se caracteriza por arritmias ventriculares al estrés o al estímulo adrenérgico que condicionan síncope o muerte súbita,¹ con una tasa de mortalidad de 35% a 50% a la edad de 35 años, por lo que constituye una de las canalopatías cardíacas más graves. El corazón suele evidenciar una estructura normal y por lo regular el electrocardiograma (ECG) en reposo no muestra alteraciones, pero durante el ejercicio es usual que se desencadenen extrasístoles ventriculares polimorfas, o bien taquicardia ventricular polimorfa o bidireccional que pueden degenerar en fibrilación ventricular (**Figura 1**). Así, como síntoma inicial de la TVPC se produce un síncope o la muerte súbita durante el ejercicio.

Se han comunicado casos aislados de TVPC desde hace más de 50 años.^{2,3} La primera serie de pacientes fue publicada por Leenhardt y colaboradores,¹ quienes en 1995 describieron los principales hallazgos clínicos característicos de esta enfermedad potencialmente letal. En el año 1999 se describió el primer locus en el cromosoma 1 ligado a la TVPC⁴ y en el año 2001⁵ se publicó un trabajo sobre el principal gen responsable en una serie de casos que presentaban mutaciones en la isoforma cardíaca del receptor de rianodina, cuyo gen se localiza en el mencionado locus. Esta proteína intracelular, ubicada en el retículo sarcoplásmico liso (RSL) de las células miocárdicas y que codifica el gen RYR-2, es la encargada del fenómeno conocido como "liberación de calcio inducida por calcio" que da lugar al acoplamiento excitación-contracción. De esta manera, la TVPC se entiende hoy como un trastorno innato en la regulación del calcio intracelular que condiciona arritmias ventriculares graves y alto riesgo de muerte súbita

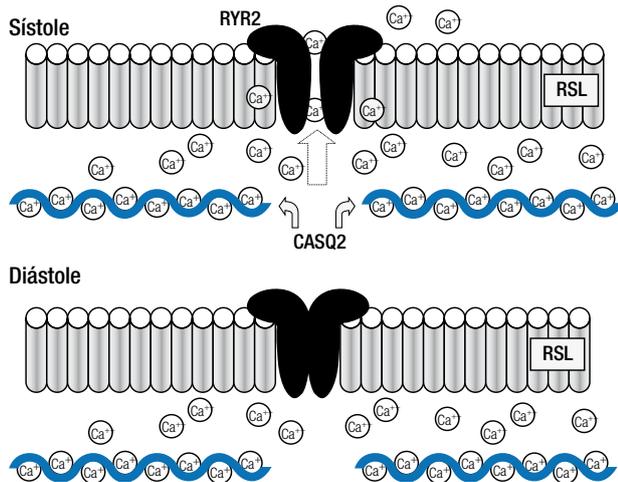
en pacientes jóvenes con corazón de estructura normal. La detección temprana de la TVPC es importante pues el tratamiento específico con betabloqueadores y/o desfibrilador automático implantable (DAI) han mostrado ser de alta eficacia en la prevención de la muerte súbita de estos pacientes. Para mala fortuna, dado que el corazón tiene una estructura normal y el ECG no suele mostrar alteración alguna en reposo, el diagnóstico suele pasar inadvertido.

Proteínas implicadas en la TVPC y estudio genético

Receptor de rianodina

Las mutaciones en el gen que codifica al receptor de rianodina (RYR-2) explican cerca de 60% a 70% de los casos con TVPC y condicionan la forma autosómica dominante de la enfermedad o TVPC tipo 1. El receptor de rianodina es pieza central en el acoplamiento excitación-contracción. La abertura de los canales de calcio tipo L durante el potencial despolarizante permite la entrada de iones de Ca^{2+} al medio intracelular; éste a su vez activa el receptor de rianodina, que al abrirse libera cantidades mayores de Ca^{2+} del RSL al espacio intracelular (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}). Este Ca^{2+} se une a las proteínas contráctiles e inicia la contracción de la fibra miocárdica (**Figura 2**). Durante la diástole, el calcio es removido del medio intracelular por diversas proteínas, en particular tres, a saber: la bomba de calcio del RSL, o SERCA-2, que en forma activa introduce de nuevo el Ca^{2+} al RSL; el intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ localizado en la membrana celular, que utilizando la energía acumulada por el gradiente electroquímico intercambia o expulsa del medio intracelular una molécula de calcio al tiempo que introduce tres de sodio,

Figura 2. Liberación de calcio por el receptor de rianodina. La entrada de iones de Ca^{2+} durante la fase 2 del potencial de acción genera mayor liberación de calcio de los depósitos intracelulares localizados en el retículo sarcoplásmico liso (RSL). El receptor de rianodina (RYR-2), o "canal del calcio liberador de calcio", es el encargado de este fenómeno. El Ca^{2+} así liberado se une a las proteínas contráctiles y da lugar al acoplamiento excitación-contracción. La calsecuestrina 2 (CASQ-2) es el reservorio de Ca^{2+} en el RSL. El RYR-2 debe permanecer cerrado durante la diástole. En los pacientes con TVPC, esto no sucede y la fuga diastólica de Ca^{2+} genera postdespolarizaciones tardías y arritmias ventriculares.

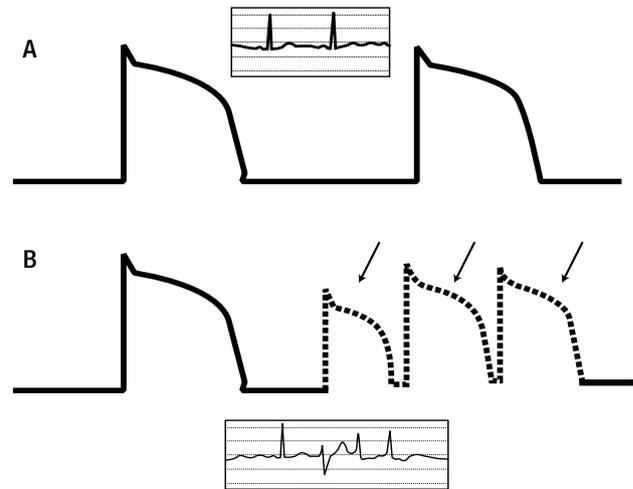


y la bomba de calcio de la membrana celular (PMCA), que con gasto de ATP remueve Ca^{2+} del medio intracelular y lo libera en el medio extracelular.

En la TVPC, las mutaciones en el receptor de rianodina condicionan "fuga" de Ca^{2+} del RSL al espacio intracelular. En condiciones de exceso de Ca^{2+} intracelular, la célula miocárdica exhibe mayor actividad ectópica. En la TVPC las arritmias están mediadas por actividad eléctrica desencadenada y despolarizaciones tardías (Figura 3), que se definen como oscilaciones en el potencial de membrana al finalizar la repolarización de la célula miocárdica y antes de que ocurra un nuevo potencial de acción normal. La taquicardia ventricular bidireccional que se observa en la TVPC es mejor conocida por presentarse en el contexto de la intoxicación digitalica, y se caracteriza por ser de QRS ancho y alternar la polaridad de ese complejo (Figura 1).

El RYR-2 es uno de los genes más grandes del genoma humano ya que lo constituyen 105 exones que codifican 4 957 aminoácidos, lo que representa un reto para el estudio genético. Para buena suerte, desde la descripción de las primeras mutaciones se observó que se agrupan en ciertas regiones o "zonas calientes". Dichas regiones, mejor conocidas como dominios I, II y III, muestran una distribución similar a la observada en la isoforma RYR-1, que codifica al receptor de rianodina del músculo esquelético y cuyas mutaciones han sido ligadas a hipertermia maligna y miopatía centronuclear.⁶ Esta distribución selectiva de las mutaciones facilita una enormidad el estudio genético en la TVPC al reducir el número de exones a estudiar. En la actualidad se han descrito cerca de 130 mutaciones, agrupadas en tan sólo 42 exones. Un estudio genético razonable analizará al menos estos 42 exones. Sin embargo, si se considera que los dominios funcionales abarcan

Figura 3. Postpotenciales tardíos en la génesis de la taquicardia ventricular polimorfa. A, potencial de acción normal y su traducción en el ECG de superficie. B, en el mismo paciente, durante el ejercicio, la liberación exagerada de Ca^{2+} durante la diástole por un receptor de rianodina defectuoso debido a una mutación genera postpotenciales tardíos (indicados con la flecha), en este ejemplo en la fase 4 del potencial de acción, lo que se traduce en el ECG como extrasístoles ventriculares polimorfas.



los exones 3-28, 37-50, 75 y 83-105,⁷ un estudio genético más ambicioso tendría que incluir la totalidad de estas regiones (64 exones). hace poco se propuso un acceso genético optimado que se basa en el fenómeno de las "zonas calientes". Consiste en un escaneo genético escalonado que permite optimar tiempo y recursos en el estudio de este enorme gen. Este acceso se desarrolló considerando el número de mutaciones reportadas en cada exón; con este análisis los autores (que también inventaron este método) encontraron que ~68% de las mutaciones reportadas a la fecha se localiza en tan sólo 16 exones, 21% en 13 exones y 11% en otros 13 exones (Figura 4). El estudio genético en este orden facilitará el hallazgo de mutaciones en menor tiempo. En vista de que estos resultados pudieran deberse al escaneo selectivo realizado por la mayoría de los autores, en caso de resultados negativos será necesario proceder con el escaneo de los 64 exones arriba mencionados y en última instancia de todo el gen.

Calsecuestrina 2

Las mutaciones en el gen que codifica a la calsecuestrina 2 explican menos de 5% de los casos con TVPC y condicionan la forma autosómica recesiva de la enfermedad. En las primeras descripciones de estos casos, los portadores heterocigotos no presentaban el fenotipo, de ahí que se haya considerado una enfermedad recesiva. Sin embargo, algunos reportes recientes muestran que ciertas mutaciones heterocigotas en la calsecuestrina 2 pueden causar la enfermedad en determinados casos.⁸ Asimismo, estudios en ratones con ausencia heterocigota de este gen presentan mayor susceptibilidad a desarrollar arritmias ventriculares con estimulación programada.⁹

La calsecuestrina 2 es una proteína constituida por 399 aminoácidos codificada por el gen CASQ-2 localizado en el

Figura 4. Escaneo de RYR-2 en la TVPC. Representación esquemática de los 105 exones que codifican el receptor de rianodina. Los cuadros negros (grupo 1) representan exones con más de tres mutaciones reportadas, los cuadros grises (grupo 2) con dos mutaciones reportadas y los cuadros punteados (grupo 3) exones con una sola mutación. El análisis del compendio de 122 mutaciones reportadas en la literatura hasta la fecha reveló que 68% de éstas se localiza en el grupo 1, 21% en el grupo 2 y 11% en el grupo 3.⁷

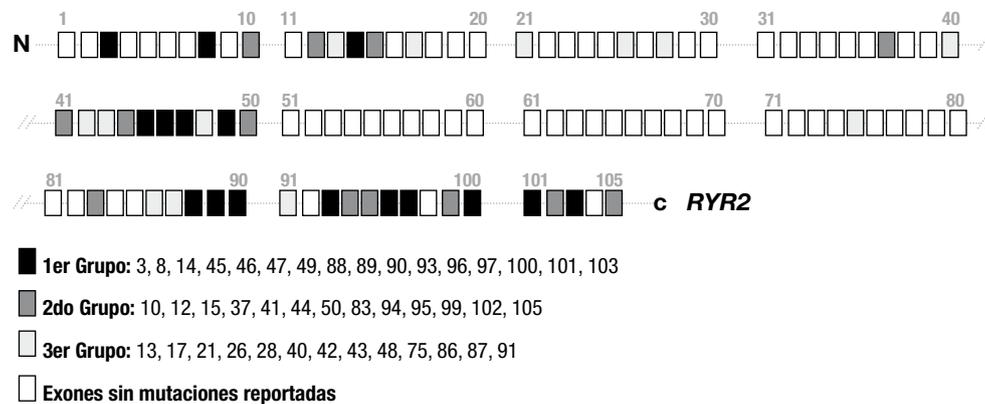
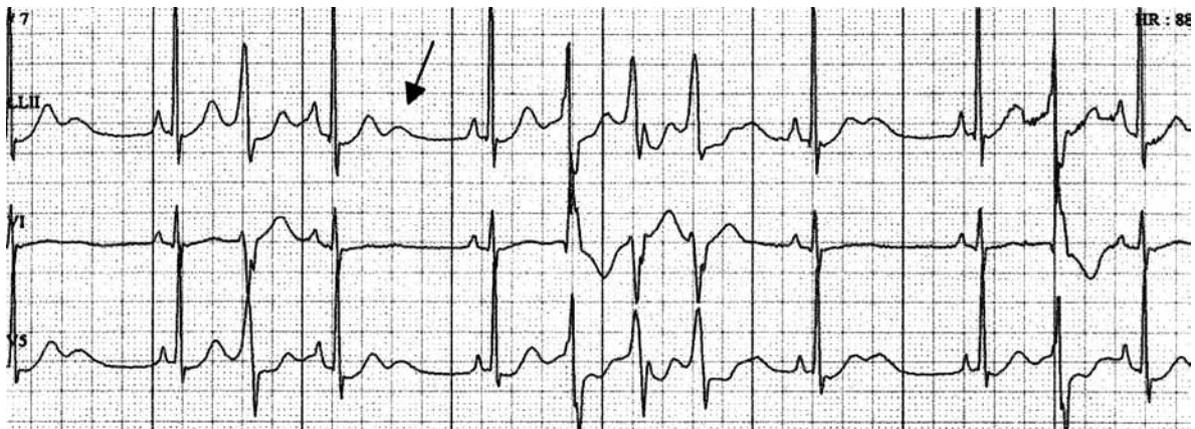


Figura 5. Extrasístoles ventriculares polimorfas en el síndrome de Andersen-Tawil. Trazo obtenido durante un monitoreo Holter de 24 h en un paciente con síndrome de Andersen-Tawil en quien sólo se comprobaron manifestaciones cardiacas y que inició su estudio ante la sospecha de TVPC. Las arritmias ventriculares son iguales a las observadas en la TVPC, con la diferencia de que suelen observarse en reposo (como en este caso). Existe además una onda "U" prominente (flecha) y alargamiento del intervalo QTU.



cromosoma 1, el cual contiene 11 exones. Esta proteína es crucial en la regulación del Ca^{2+} intracelular. Constituye el mayor reservorio de este ion en el RSL (**Figura 2**) y es también un modulador activo de su liberación a través del receptor de rianodina, el que entre otros factores es regulado por los valores de Ca^{2+} en el interior del RSL. Cuando la capacidad de la calsequestrina 2 para almacenar Ca^{2+} disminuye, la cantidad de moléculas libres de Ca^{2+} se incrementa, hecho que determina la activación prematura del receptor de rianodina, que dejará escapar Ca^{2+} durante la diástole.¹⁰

Diagnóstico diferencial de la TVPC

El diagnóstico diferencial debe hacerse sobre todo con el síndrome de QT largo tipo 1 (SQT1-1) oculto,¹¹ pues estos pacientes también pueden presentar síncope o muerte súbita durante el ejercicio. La prueba de esfuerzo o un estímulo farmacológico con epinefrina ayudarán a efectuar el diagnóstico, pues mientras los casos con TVPC muestran taquicardia ventricular polimorfa o bidireccional

al estímulo adrenérgico, los pacientes con SQT1-1 oculto muestran un alargamiento paradójico del intervalo QT.^{12,13}

Otra enfermedad que puede confundirse con la TVPC es el síndrome de Andersen-Tawil o síndrome de QT largo tipo 7, que se caracteriza por parálisis periódica, arritmias cardiacas y hallazgos dismórficos. El síndrome de Andersen-Tawil se origina por mutaciones en el gen *KCNJ-2*, que codifica el canal de potasio rectificador Kir-2.1.¹⁴ Este canal se distribuye en diversos tejidos. En el corazón es de particular importancia en la repolarización de la célula miocárdica, ya que participa en la fase 3 del potencial de acción. Mutaciones en esta proteína producen un potencial de reposo menos negativo y prolongación discreta del potencial de acción, lo que da lugar a actividad eléctrica desencadenada y prolongación del intervalo QT, respectivamente. El síndrome de Andersen-Tawil suele mostrar expresividad variable (distintos fenotipos condicionados por una sola mutación), pero la manifestación cardiaca puede ser la inicial o incluso la única presentación de la enfermedad. En este trastorno, la principal arritmia es

la taquicardia ventricular polimorfa, con algunas características particulares que contribuyen a diferenciarla de la TVPC: los pacientes suelen presentar extrasístoles polimorfas en reposo, incluso taquicardia bidireccional o polimorfa sin ningún esfuerzo. Otro hallazgo común es la discreta prolongación del intervalo QT con onda "U" prominente¹⁵ (Figura 5). Como detalle final, el género femenino suele manifestar con mayor frecuencia únicamente afección cardíaca.¹⁶ Estos hallazgos deben hacer sospechar mutaciones en *KCNJ-2* en lugar de *RYR-2*. La diferenciación es de vital importancia; en el síndrome de Andersen-Tawil, las arritmias suelen evolucionar de manera más benigna y desde el punto de vista genético el gen *KCNJ-2* presenta tan sólo un exón codificante comparado con los 105 que tiene *RYR-2*, por lo que su escaneo es mucho más sencillo.

Conclusiones

La TVPC es una de las canalopatías arritmógenas más graves, y se caracteriza por síncope o muerte súbita durante el ejercicio o bajo estimulación adrenérgica debido a arritmias ventriculares del tipo de la taquicardia ventricular polimorfa y/o bidireccional; cualquiera de las cuales suele degenerar en fibrilación ventricular y por ese medio condicionar muerte súbita. Por lo general acontece en adolescentes o adultos jóvenes con corazón de estructura normal.

Transcurrió casi una década desde la primera descripción de las causas genéticas de la TVPC. Ahora se sabe que este trastorno obedece a una grave alteración en la regulación del calcio intracelular. En principio han sido implicados dos genes principales, el primero de los cuales es *RYR-2*, la isoforma cardíaca que codifica el receptor de rianodina, conocido también como el canal "liberador de calcio inducido por calcio", crucial en el acoplamiento excitación-contracción, que causa la forma autosómica dominante de la enfermedad o TVPC-1 (cerca de 70% de los casos). El otro gen es *CASQ-2*, que codifica la calsequestrina 2, proteína crucial para el almacenamiento de calcio en el interior del RSL que determina la forma autosómica recesiva o TVPC-2 (< 5% de los casos).

El estudio genético de *RYR-2* ha significado un reto por su gran tamaño, ya que contiene 105 exones que codifican 4 967 aminoácidos. Gracias a que las mutaciones se distribuyen en zonas selectivas o "zonas calientes", el escaneo genético puede realizarse en forma escalonada, de manera que con el estudio de 16 exones se puede detectar cerca de 65% de los enfermos.

Bibliografía

1. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-9.

2. Wennevold A, Melchior JC, Sandoe E. Adams-Stokes syndrome in children without organic heart disease: electrocardiogram after exercise as a diagnostic tool. *Acta Med Scand* 1965;177:557-63.
3. Horan M, Venables AW. Paroxysmal tachycardia with episodic unconsciousness. *Arch Dis Child* 1962;37:82-5.
4. Swan H, Phippo K, Viitasalo M, Heikkila P, Paavonen T, Kainulainen K, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2035-42.
5. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196-200.
6. McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ. Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 2000;15:410-7.
7. Medeiros DA, Tester DJ, Michael AJ. Comprehensive open reading frame mutational analysis of the RYR2-encoded ryanodine Receptor/calcium channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome. *Circulation* 2008;118:881-2.
8. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, Lupoglazoff JM, Da Costa A, Sebillon P, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91:e21-6.
9. Chopra N, Kannankeril PJ, Yang T, Hlaing T, Holinstat I, Etensohn K, et al. Modest reductions of cardiac calsequestrin increase sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak independent of luminal Ca²⁺ and trigger ventricular arrhythmias in mice. *Circ Res* 2007;101:617-26.
10. Liu N, Rizzi N, Boveri L, Priori SG. Ryanodine receptor and calsequestrin in arrhythmogenesis: what we have learned from genetic diseases and transgenic mice?. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:149-59.
11. Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML, Ackerman MJ. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005;2:1099-105.
12. Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, Hejlik JB, Shen WK, Porter CB. Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Clin Proc* 2002;77:413-21.
13. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation* 2006;113:1385-92.
14. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001;105:511-9.
15. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, Ptacek LJ, Tawil R, Schwartz PJ, et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with *KCNJ2* mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the *KCNJ2* genotype. *Circulation* 2005;111:2720-6.
16. Tester DJ, Arya P, Will M, Haglund CM, Farley AL, Makielski JC, et al. Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing. *Heart Rhythm* 2006;3:800-5.