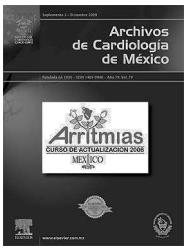
Arch Cardiol Mex 2009;**79(Supl 2.)**:13-17

Archivos de Cardiología de México

www.elsevier.com.mx



BASES DE LAS ARRITMIAS

Genética de la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; conceptos básicos

Argelia Medeiros-Domingo

Departamento de Medicina/División de Enfermedades Cardiovasculares. 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; Calsecuestrina 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 calsecuestrina 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 *RYR2* 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.

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

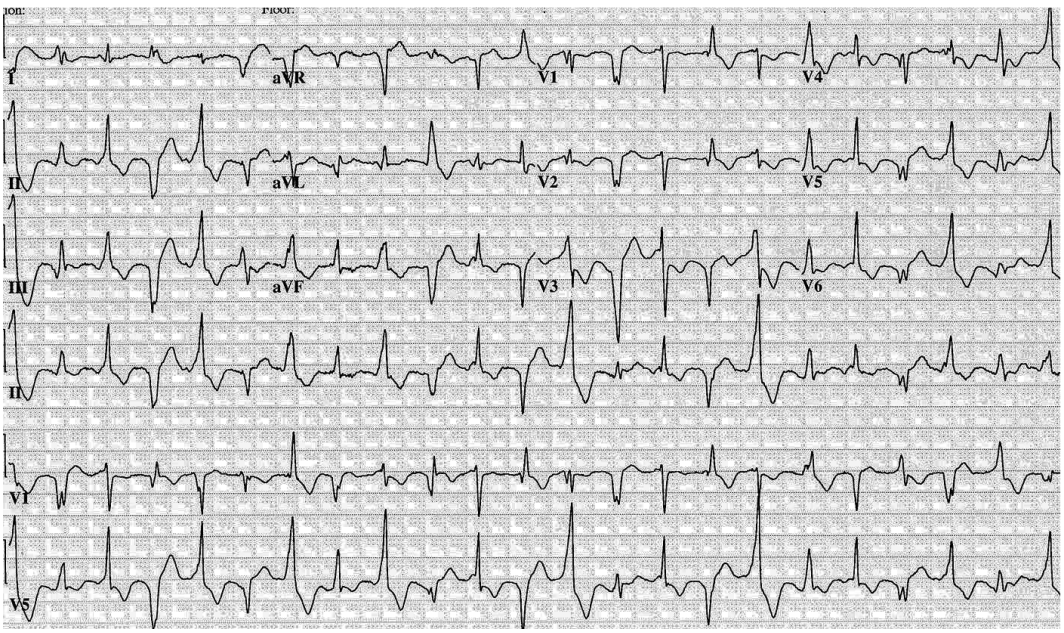
Genetic of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: basic concepts

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 present 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

1405-9940/$ - see front matter © 2009 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

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 cardiacas más graves. El corazón suele ser estructuralmente 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, el síntoma inicial de la TVPC es síncope o 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 TVPC[4] y en el año 2001[5] se publicó un trabajo sobre el principal gen responsable en una serie de casos que presentaban mutaciones en la isoforma cardiaca 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 *RYR2*, 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 *RYR2* 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 Na^{+}/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, y la bomba de calcio de la membrana celular (PMCA), que

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 *RYR2*, 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 CASQ2 es el reservorio de Ca^{++} en el RSL. El *RYR2* 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.

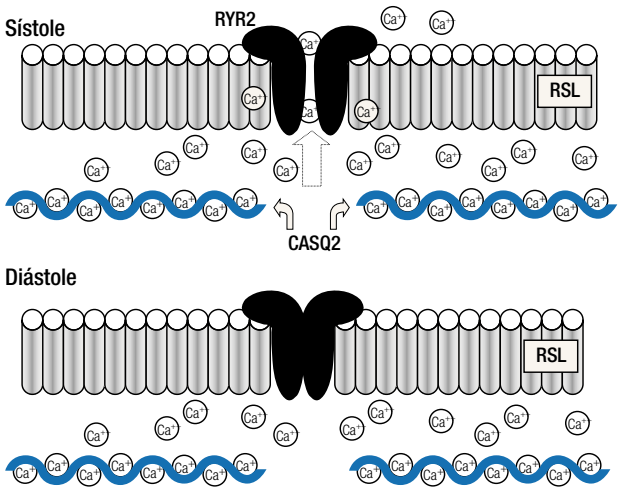
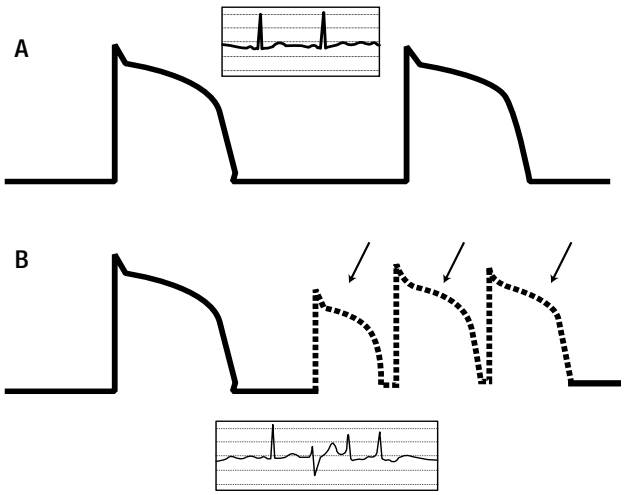


Figura 3. Postpotenciales tardíos en la génesis de la taquicardia ventricular polimorfa. A, potencial de acción normal y su traducción en el ECG de superficie. B, en el mismo paciente, durante el ejercicio, la liberación exagerada de Ca^{2+} durante la diástole por un receptor de rianodina defectuoso 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.



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 digitálica, y se caracteriza por ser de QRS ancho y alternar la polaridad de ese complejo (**Figura 1**).

El *RYR2* 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 *RYR1*, 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 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). Recientemente presentamos un abordaje genético optimizado 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 abordaje se desarrolló considerando el número de mutaciones reportadas en cada exón; con este análisis encontramos que ~68% de las mutaciones reportadas a la fecha se localizan 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 calsecuestrina 2 pueden causar la enfermedad en determinados casos.[8] Asimismo, estudios en ratones con ausencia heterocigota de este gen han mostrado una mayor susceptibilidad a desarrollar arritmias ventriculares con estimulación programada.[9]

La calsecuestrina 2 es una proteína constituida por 399 aminoácidos codificada por el gen *CASQ2* localizado en el

Figura 4. Escaneo de *RYR2* 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]

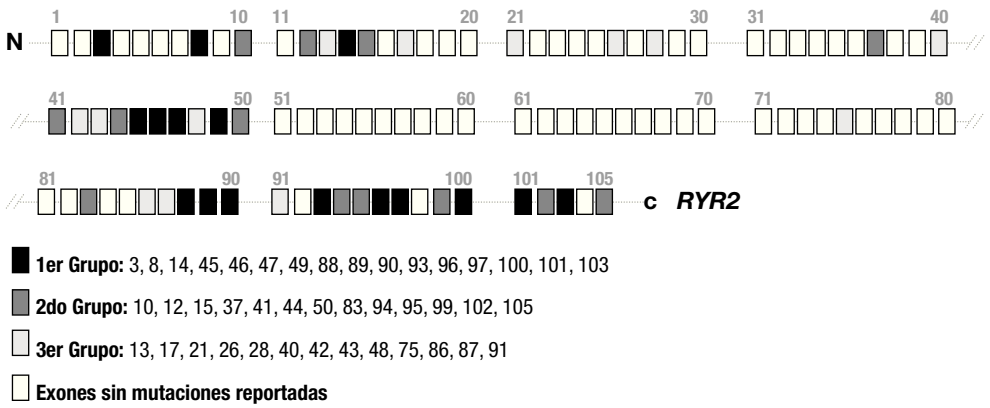
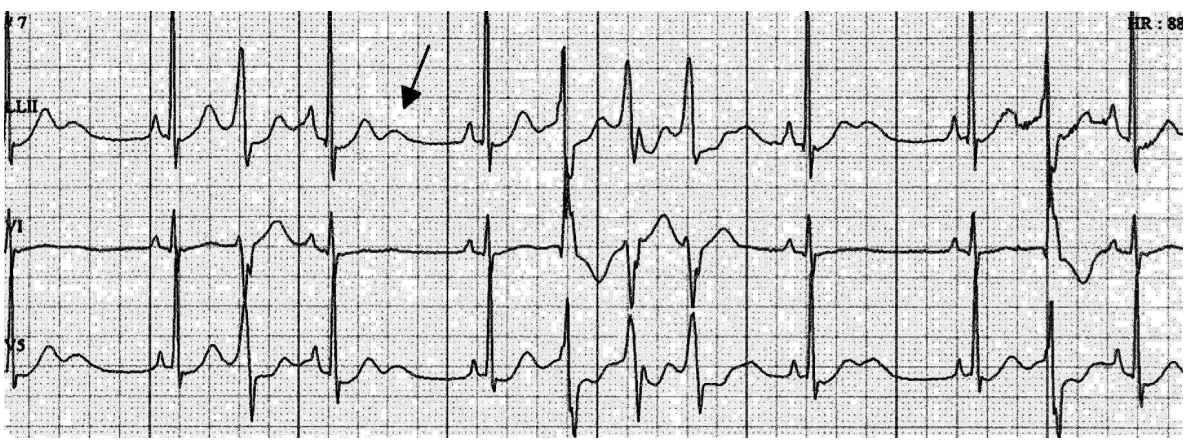


Figura 5. Extrasístoles ventriculares polimorfas en el síndrome de Andersen-Tawil. Trazo obtenido durante un monitoreo Holter de 24 h en un paciente con síndrome de Andersen-Tawil en quien sólo se comprobaron manifestaciones cardiacas y que inició su estudio ante la sospecha de TVPC. Las arritmias ventriculares 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 niveles de Ca^{2+} en el interior del RSL. Cuando la capacidad de la calsecuestrina 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 (SQTL-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 SQTL-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 *KCNJ2*, 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" prominente[15] (**Figura 5**). Como detalle final, el género femenino suele manifestar con mayor frecuencia únicamente afección cardiaca.[16] Estos hallazgos deben hacer sospechar mutaciones en *KCNJ2* en lugar de *RYR2*. 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 *KCNJ2* presenta tan sólo un exón codificante comparado con los 105 que tiene *RYR2*, 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 *RYR2*, la isoforma cardiaca 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 *CASQ2*, que codifica la calsecuestrina 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 *RYR2* 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, Piippo 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, Ettensohn 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 learn 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.