

Artículo original

Fenotipo heterogéneo del síndrome de QT largo causado por la mutación *KCNH2*-H562R: importancia del estudio genético familiar

Carmen Muñoz-Esparza^a, Esperanza García-Molina^b, Mariela Salar-Alcaraz^a, Pablo Peñafiel-Verdú^a, Juan J. Sánchez-Muñoz^a, Juan Martínez Sánchez^a, Valentín Cabañas-Perianes^c, Mariano Valdés Chávarri^a, Arcadio García Alberola^a y Juan R. Gimeno-Blanes^{a,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^bServicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^cServicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

Historia del artículo:

Recibido el 9 de agosto de 2014

Aceptado el 27 de octubre de 2014

On-line el 26 de marzo de 2015

Palabras clave:

Gen *KCNH2*

Síndrome de QT largo

Muerte súbita

RESUMEN

Introducción y objetivos: El síndrome de QT largo es una canalopatía hereditaria que se asocia a síncope y muerte súbita. La heterogeneidad fenotípica de esta enfermedad hace que el estudio genético sea fundamental para detectar a los sujetos con síndrome de QT largo oculto. En este trabajo se exponen las características de una familia con 13 portadores de la mutación *missense* *KCNH2*-H562R que afecta a la región del poro del canal HERG.

Métodos: Se describió la mutación *KCNH2*-H562R en un varón de 65 años con intervalo QTc prolongado que presentó un episodio de *torsade de pointes*. Posteriormente, se identificaron 13 portadores de la mutación en la familia. Se realizó evaluación clínica, electrocardiograma y ecocardiograma a los portadores (edad, 48 ± 26 años; el 46% varones).

Resultados: El QTc medio en los portadores fue de 493 ± 42 ms (3 [23%] mostraron QTc normal); 6 (46%) tuvieron síntomas (4, síncope; 1, muerte súbita; 1, muerte súbita resucitada [probando]). Durante el tratamiento con bloqueadores beta, 11 (92%) de los 12 portadores permanecieron asintomáticos a los 5 años de seguimiento (1 paciente requirió simpatectomía cardíaca izquierda). El acortamiento del QTc con bloqueadores beta fue de 50 ± 37 ms. Hubo 1 muerte súbita en un paciente que rechazó tratamiento con bloqueadores beta.

Conclusiones: El estudio familiar es fundamental en la interpretación de los resultados de los tests genéticos en la actualidad. Este artículo describe el fenotipo variable y heterogéneo de una amplia familia portadora de la mutación *KCNH2*-H562R y destaca el papel del estudio genético en la identificación de los individuos en riesgo que se beneficiarían del tratamiento con bloqueadores beta.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Heterogeneous Phenotype of Long QT Syndrome Caused by the *KCNH2*-H562R Mutation: Importance of Familial Genetic Testing

ABSTRACT

Introduction and objectives: Long QT syndrome is an inherited ion channelopathy that leads to syncope and sudden death. Because of the heterogeneous phenotype of this disease, genetic testing is fundamental to detect individuals with concealed long QT syndrome. In this study, we determined the features of a family with 13 carriers of the *KCNH2*-H562R *missense* mutation, which affects the pore region of the HERG channel.

Methods: We identified the *KCNH2*-H562R mutation in a 65-year-old man with a prolonged QTc interval and who had experienced an episode of *torsade de pointes*. Subsequently, a total of 13 mutation carriers were identified in the family. Carriers (age $48 [26]$ years; 46% males) underwent clinical evaluation, electrocardiography and echocardiography.

Results: The mean (standard deviation) QTc in carriers was $493 (42)$ ms (3 [23%] showed normal QTc); 6 (46%) had symptoms (4, syncope; 1, sudden death; 1, aborted sudden death [proband]). While under treatment with beta-blockers, 11 of 12 carriers (92%) remained asymptomatic at 5 years of follow-up (1 patient required left cardiac sympathectomy). The QTc shortening with beta-blockers was $50 (37)$ ms. There was 1 sudden death in a patient who refused treatment.

Keywords:

KCNH2 gene

Long QT syndrome

Sudden death

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Murcia-Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.
Correo electrónico: jgimeno@secardiologia.es (J.R. Gimeno-Blanes).

Conclusions: Family study is essential in the interpretation of a genetic testing result. This article describes the heterogeneous and variable phenotype of a large family with the *KCNH2*-H562R mutation and highlights the role of genetic study for the appropriate identification of at-risk individuals who would benefit from treatment.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ECG: electrocardiograma
QTL2: síndrome de QT largo tipo 2
SQTl: síndrome de QT largo

INTRODUCCIÓN

El síndrome de QT largo (SQTl) congénito es una canalopatía hereditaria que se caracteriza por una prolongación de la repolarización ventricular, que se manifiesta por un incremento del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG). Esto expone a los pacientes a presentar síncope y muerte súbita por *torsade de pointes* que degenera en fibrilación ventricular. Hasta la fecha, se han identificado más de 700 mutaciones en 13 genes relacionados con SQTL; los genotipos más frecuentes son los de SQTL tipos 1–3¹. El SQTL tipo 2 (QTL2) se asocia a mutaciones de pérdida de función del gen *human ether-a-go-go related* (HERG; *KCNH2*; Kv11.1)² y se presenta en un 30–45% del total de pacientes con genotipo positivo para SQTL¹. El gen *HERG* codifica la subunidad α del canal de potasio dependiente del voltaje de la corriente de K^+ rectificadora tardía cardíaca. Cada subunidad α está formada por seis segmentos transmembrana alfa-helicoidales (S1–S6), en los que el poro del canal está entre los segmentos S5 y S6². Se ha demostrado que las mutaciones del gen *KCNH2* que afectan a la región de poro-bucle del canal, encargada de la vía de conducción de iones, se asocian a un aumento del riesgo de eventos arrítmicos^{3,4}. Además, la evolución natural de la enfermedad difiere en función del sexo y la edad⁵ y con frecuencia hay una expresión génica variable en los familiares que comparten la misma mutación. Por otra parte, la información existente sobre la correlación entre genotipo y fenotipo suele basarse en casos aislados y en árboles genealógicos pequeños. El objetivo de este estudio es describir los eventos cardíacos, sus desencadenantes y las características del ECG de una amplia familia con QTL2 y, en segundo lugar, evaluar la respuesta al tratamiento con bloqueadores beta.

MÉTODOS

Población en estudio

El probando era un varón de 65 años que consultó por un episodio de taquicardia ventricular polimórfica después de 3 días en tratamiento con un macrólido. El ECG tras la taquicardia mostró un intervalo QTc de 600 ms. Se elaboró el árbol genealógico del paciente y se ofreció a los familiares un examen o cribado de detección de SQTL. La evaluación del probando y sus familiares incluyó exploración física, ECG de 12 derivaciones, cálculo de la puntuación de Schwartz⁶ y ecocardiografía Doppler bidimensional. Se obtuvieron muestras de sangre para el análisis genético y se obtuvo el consentimiento informado del paciente y sus familiares. El estudio fue aprobado por el comité ético local.

Se determinó el intervalo QT en las derivaciones II y V₅ o V₆, y se corrigió por la frecuencia cardíaca aplicando la fórmula de Bazett

(QTc = QT/RR^{0.5}). Se consideró intervalo QTc largo todo valor > 450 ms en varones y > 460 en mujeres⁷. Según el último documento de consenso europeo de síndromes arrítmicos hereditarios primarios⁸, el diagnóstico de SQTL en el probando se basó en la presencia de una puntuación de riesgo de SQTL $\geq 3,5$ ⁶ y un intervalo QT corregido ≥ 500 ms en ECG repetidos. Tras la identificación de la mutación *KCNH2*-H562R en el probando, el diagnóstico en los familiares se realizó mediante el estudio genético de la mutación.

Estudio genético

Se extrajo ADN genómico de muestras de sangre periférica mediante protocolos estándares. Se amplificaron todos los exones de los genes *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A* con cebadores intrónicos y se secuenciaron en ambas direcciones empleando el *kit* BigDye v1.1 y el analizador ABI3130 (Applied Biosystems; Foster City, California, Estados Unidos). Se comparó la secuencia de cada gen con la secuencia de referencia de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information*. Se evaluó la patogenicidad de la nueva variante mediante estudio *in silico*.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15.0 para el análisis estadístico de los resultados (SPSS; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov si las variables continuas tenían distribución normal. Las variables con distribución normal se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las variables cualitativas, como valores absolutos y porcentajes. Se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney para objetivar la presencia de diferencias entre los portadores y los no portadores de la mutación *KCNH2*-H562R. El acortamiento del QTc en tratamiento con bloqueadores beta se evaluó mediante el test de Wilcoxon y el efecto de los diferentes tipos de bloqueadores beta, con la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Historia clínica

El paciente índice (II.2) era un varón caucásico de 65 años de edad que ingresó en el hospital por un episodio sincopal mientras caminaba. Se había tratado al paciente con claritromicina durante los 3 días previos debido a una infección respiratoria. Refirió haber presentado varios episodios de síncope desde los 30 años de edad, pero nunca lo habían estudiado por ello. El análisis de sangre reveló hipopotasemia leve (K^+ , 3,1 mEq/l), sin otras alteraciones. Mientras se encontraba en el área de observación del servicio de urgencias, el paciente presentó un episodio de taquicardia ventricular polimórfica que degeneró en fibrilación ventricular y requirió cardioversión eléctrica. En el ECG obtenido tras la cardioversión, se observó un intervalo QTc de 600 ms (figura 1 A). Posteriormente se suspendió el tratamiento con claritromicina y se corrigió la

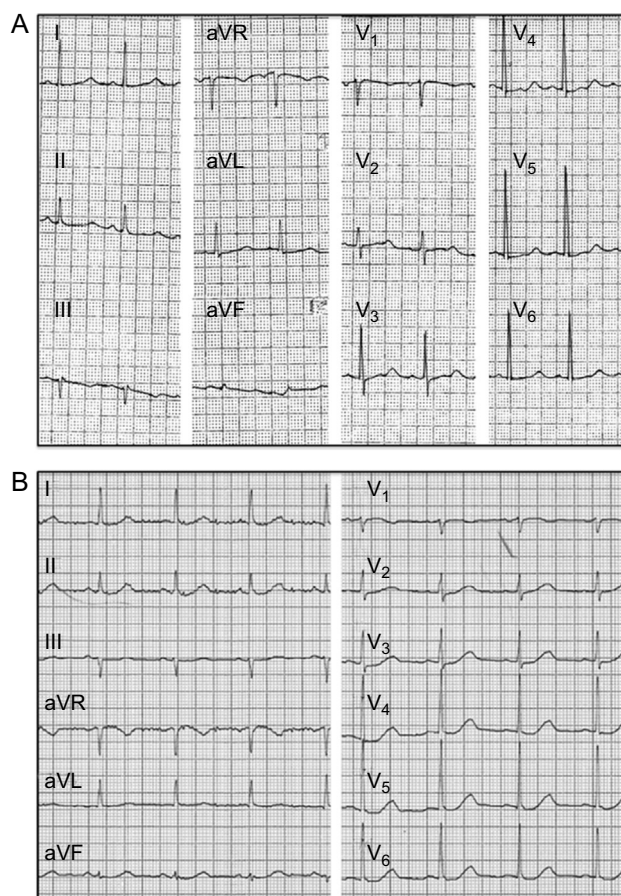


Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones del probando. A: después de la cardioversión eléctrica, intervalo QTc de 560 ms. B: después del tratamiento con 5 mg de bisoprolol/día, intervalo QTc de 490 ms.

hipopotasemia, puesto que ambos factores producen una prolongación anormal del intervalo QT. Sin embargo, el intervalo QTc continuaba estando claramente prolongado (520 ms), por lo que se inició tratamiento con bisoprolol.

En tratamiento con dosis media de bisoprolol, el QTc se redujo a 490 ms (**figura 1 B**). Sin embargo, el paciente presentaba bradicardia sinusal sintomática y múltiples episodios de presíncope ortostático. Por consiguiente, se decidió implantar un marcapasos DDD-R (el paciente rechazó implante de un desfibrilador automático implantable) para aumentar la frecuencia cardíaca y la dosis de bloqueadores beta, y así conseguir una mayor reducción del intervalo QTc y controlar los síntomas secundarios a la bradicardia sinusal. Con estimulación auricular y dosis máxima de bisoprolol, el QT se redujo a 470 ms. Después el paciente ha permanecido asintomático, no ha presentado ningún evento arritmico en los ECG Holter de 24 h ni en las pruebas de esfuerzo realizados anualmente en un periodo de seguimiento de 5 años.

Se construyó el árbol genealógico del paciente y se realizó el cribado de SQT1 en los familiares de primer grado (**figura 2**). En el probando se llevó a cabo un análisis genético de los principales genes de canales iónicos cardíacos causantes de SQT1. Dicho análisis reveló que el caso índice era heterocigoto para la mutación *missense* *KCNH2*-H562R, por lo que se diagnosticó de QTL2.

Eventos familiares

Se realizó el cribado en 24 familiares (**figura 2**) de la mutación previamente identificada en el probando, y 12 de ellos (50%) eran portadores de la mutación *KCNH2*-H562R. Las características demográficas, los intervalos QTc y los eventos clínicos en los portadores de la mutación se muestran en la **tabla 1**.

En el estudio familiar se descubrieron tres muertes inexplicadas en niños menores de 1 año (III.6, III.8, III.9) (el estudio genético no fue posible y no se dispuso de los ECG). De los 13 portadores de la mutación, 6 (el 46%, incluido el caso índice) tenían síntomas cardíacos (**tabla 2**). La paciente IV.4 se había diagnosticado de epilepsia por varios episodios nocturnos de convulsiones. Esta paciente mostraba una amplia variación del intervalo QTc en ECG previos (QTc entre 430 y 480 ms), por lo que se le prescribió tratamiento con bloqueadores beta, que rechazó. Una noche mientras dormía, sonó el teléfono, y la paciente perdió el conocimiento poco después de iniciar la conversación; 6 años después, la paciente falleció súbitamente mientras dormía. Su padre (III.2), que debía ser portador obligado de la mutación, había

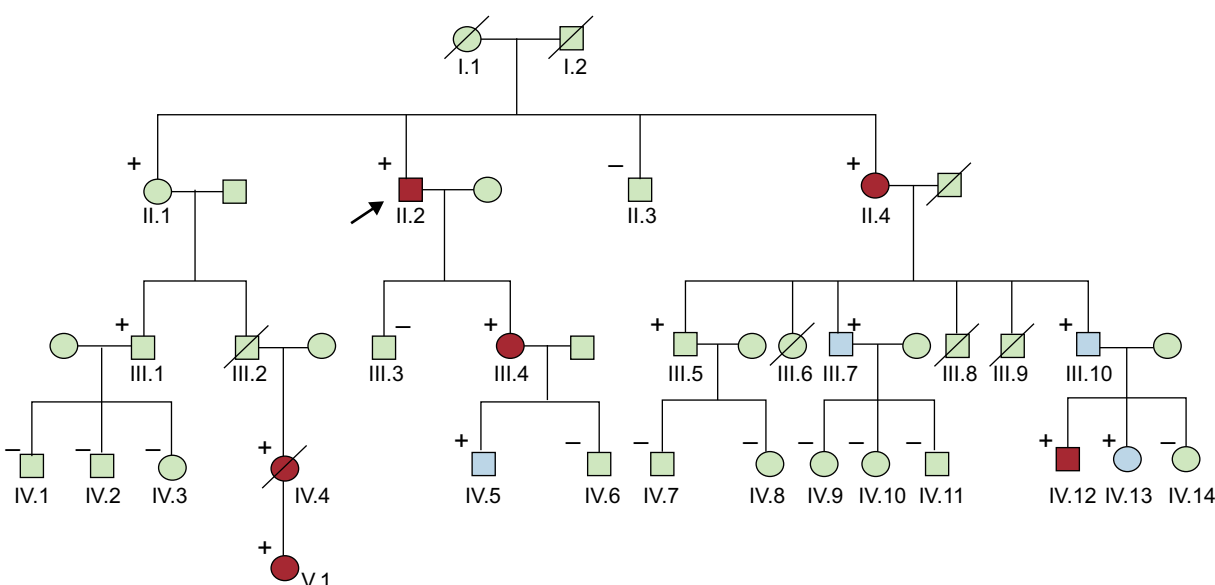


Figura 2. Árbol genealógico. Los pacientes III.6, III.8 e III.9 fallecieron antes de cumplir 1 año de edad. Los portadores de la mutación aparecen marcados con (+). En azul, los portadores asintomáticos con intervalo QTc prolongado, y en rojo, los pacientes que presentaron síntomas (síncope, muerte súbita, muerte súbita recuperada). Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

Tabla 1

Características clínicas y electrocardiográficas de los portadores de la mutación *KCNH2*-H562R

Característica	Portadores (n = 13)
Edad al diagnóstico (años)	48 ± 26
Varones	6 (46)
Intervalo QTc (ms)	493 ± 42
Intervalo QTc prolongado	10 (77)
Portadores sintomáticos	6 (46)
Síncope	4 (31)
Muerte súbita	1 (8)
Muerte súbita (reanimada)	1 (8)
Portadores asintomáticos	7 (54)
Intervalo QTc prolongado	4 (31)
Intervalo QTc normal	3 (23)
Puntuación de Schwartz	3,7 ± 1,2

Los valores expresan media ± desviación estándar o n (%).

fallecido súbitamente a los 35 años de edad en su casa 15 años antes (no se realizó autopsia). La hija de la paciente IV.4 (paciente V.1) había presentado varios síncope en reposo a pesar del tratamiento con propranolol (QTc, 480 ms) (figura 3 A) y requirió denervación simpática cardíaca izquierda a la edad de 6 años, puesto que se la consideró demasiado joven para el implante de un desfibrilador automático implantable.

Actualmente, todos los portadores vivos (n = 12) están en tratamiento con bloqueadores beta y solo la paciente V.1 ha tenido síntomas cardíacos durante un seguimiento de 5 años.

Estudio electrocardiográfico de los portadores de la mutación

Se observaron muescas típicas de SQTL en la onda T en el ECG de 3 (23%) pacientes (figura 3 B), y las ondas T anchas eran la morfología predominante en los demás. El intervalo QTc fue mayor en los portadores de la mutación que en los familiares no portadores (QTc, 493 ± 42 frente a 418 ± 14 ms; p < 0,001). El QTc fue más prolongado en los portadores sintomáticos que en los asintomáticos, si bien la diferencia no alcanzó la significación estadística (QTc, 517 ± 57 frente a 477 ± 33 ms; p = 0,28) (figura 4). El intervalo QTc fue normal en el 23% de los portadores (n = 3), todos ellos asintomáticos. Las mujeres mostraron un QTc más largo que los varones, pero esta diferencia tampoco alcanzó la significación estadística (QTc, 508 ± 57 frente a 481 ± 21 ms; p = 0,23).

En espera de los resultados del estudio genético, se realizó test de esfuerzo a los familiares con QTc normal, con objeto de identificar a posibles portadores. En los 3 individuos con QTc normal que posteriormente se mostraron portadores de la mutación, el intervalo QTc mostró un comportamiento similar con el ejercicio: durante el primer minuto el QTc aumentó 25 ± 5 ms, luego se redujo progresivamente durante el resto del periodo de ejercicio, y en el

tercer minuto de la fase de recuperación aumentó 25 ± 10 ms. Este comportamiento patológico permitió el inicio precoz de tratamiento con bloqueadores beta en estos pacientes.

Todos los portadores recibieron bloqueadores beta (excepto la paciente IV.4, como ya se ha señalado). De ellos, en 5 (42%) se inició tratamiento con bisoprolol; en 4 (33%), con metoprolol, y en 3 (25%), con propranolol (se excluyó del análisis a 1 paciente por presentar estimulación ventricular por marcapasos). El acortamiento medio del QTc con el uso de bloqueadores beta fue de 50 ± 37 ms (n = 11; QTc, 493 ± 46 frente a 442 ± 19 ms; p = 0,002). Dicho acortamiento fue de 44 ± 25 ms con bisoprolol, 47 ± 23 ms con metoprolol y 63 ± 73 ms con propranolol (p = 0,9).

Análisis genético

Se identificó la variante heterocigota c.1685A > G, p.H562R (rs199472922) en el exón 7 del gen *KCNH2*. Esta variante causa un cambio en el aminoácido 562 de histidina a arginina, sustitución que afecta a la región transmembrana S5 de la proteína (figura 5). El aminoácido involucrado se encuentra en una región altamente conservada entre especies y genes parálogos. El estudio bioinformático de la mutación (*Mutation Taster*), mostró que se trataba de una variante patogénica con p = 0,99 (p es el valor de predicción; los valores próximos a 1 indican alto grado de fiabilidad de la predicción realizada).

DISCUSIÓN

En este estudio se describe por primera vez el fenotipo de la mutación *missense* *KCNH2*-H562R en una amplia familia con SQTL. Así pues, a partir de los datos clínicos de un probando con antecedentes de síncope que experimenta una muerte súbita reanimada en el contexto de hipopotasemia y tratamiento con claritromicina, se realiza un estudio genético y familiar exhaustivo.

Implicaciones de las mutaciones del *HERG* localizadas en la región de poro

En humanos, el gen *KCNH2* está situado en el cromosoma 7q35-36 y tiene una región codificante de 16 exones². La subunidad *HERG1* está compuesta por 1.159 aminoácidos y contiene seis dominios transmembrana (S1-S6). El poro selectivo de K⁺ se encuentra entre los dominios transmembrana S5 y S6 (aminoácidos 550 a 650). La mutación identificada en la familia estudiada está situada en el dominio S5 y forma parte del poro del canal. En 2002, Moss et al³ publicaron el seguimiento a 40 años de 44 mutaciones diferentes en *HERG*, y observaron que los individuos con mutaciones en el poro presentaban manifestaciones clínicas más graves y mayor frecuencia de episodios arrítmicos (el 74 frente al 35%; p < 0,001). Posteriormente, en un estudio en el que se incluyó a 858 pacientes con QTL2 y 162 mutaciones diferentes del

Tabla 2

Eventos en familiares portadores de la mutación *KCNH2*-H562R

Paciente	Edad en la primera valoración (años)	QTc en la primera valoración (ms)	Síntomas
II.4	83	508	Síncope en reposo
III.4	53	490	Síncope en reposo
IV.4	23	455	Episodios convulsivos (diagnosticada de epilepsia); síncope desencadenado por un estímulo acústico; muerte súbita
IV.12	20	600	Síncope en reposo
V.1	3	488	Síncope en reposo



Figura 3. Electrocardiograma de 12 derivaciones de algunos portadores de la mutación *KCNH2*-H562R. A: paciente V.1 (QTc, 480 ms). B: paciente IV.12 (QTc, 600 ms). Ambos pacientes presentaron síncope en reposo.

gen *KCNH2*, Shimizu et al⁴ describieron que los pacientes de más riesgo eran aquellos con mutaciones en la región S5-bucle-S6. El principal motivo es que las mutaciones que afectan al poro del canal tienen mayor efecto negativo en la corriente rectificadora tardía de K^+ . Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de las mutaciones del gen *KCNH2* se han caracterizado mediante estudio electrofisiológico funcional *in vitro*^{2,4}.

La mutación *KCNH2*-H562R se describió en 2 pacientes aislados en un estudio en el que se analizó el espectro de

mutaciones halladas en 2.500 casos de SQT1 no relacionados⁹, aunque en ese registro no se detalla la correlación fenotipo-genotipo de las variantes genéticas halladas. Por otro lado, Sharma et al¹⁰ realizaron el estudio funcional de otra mutación en el mismo aminoácido (H562P) en un paciente con varios episodios de síncope, y observaron una marcada reducción de la corriente de K^+ . Todos estos hallazgos respaldan la patogenicidad de la mutación hallada en la familia que se describe en este artículo.

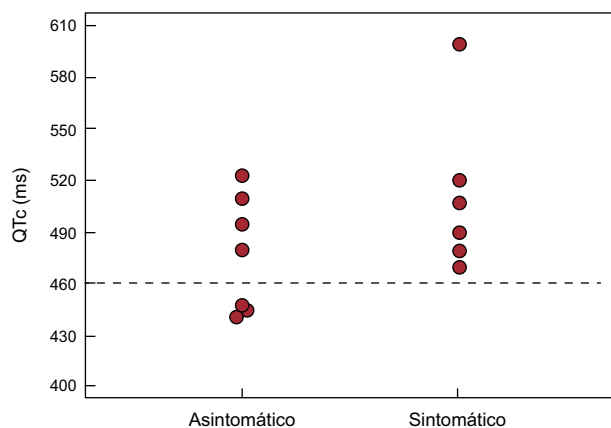


Figura 4. Distribución del intervalo QTc en portadores de la mutación en función de la presencia de síntomas.

La evaluación de la patogenicidad de una variante genética identificada a veces es controvertida, y más ahora tras la introducción de las nuevas técnicas de secuenciación de ADN (*Next Generation Sequencing*)^{11,12}. Con estas técnicas de secuenciación, se puede analizar un amplio número de genes; con lo que podrían aumentar los problemas de interpretación. Así, estudios recientes han puesto en duda la patogenicidad de hasta un 17% de las variantes genéticas catalogadas previamente como causales de miocardiopatías^{11,12}. Este artículo muestra cómo la información clínica y el análisis de cosegregación de la mutación con la enfermedad permitieron establecer el diagnóstico.

Correlación genotipo-fenotipo

El estudio del ECG mostró una frecuencia de ondas T melladas menor que lo descrito en la bibliografía¹³: solo un 23% de los portadores presentaban dicho patrón. Además, se observó una gran variación en el fenotipo y la duración del intervalo QTc en los familiares portadores de la misma mutación. Esta penetrancia variable podría explicarse en parte por la coexistencia de

polimorfismos de nucleótido único en los genes causantes del QTL o genes no conocidos o mutaciones múltiples¹⁴.

No han observado diferencias en la duración del QTc entre los portadores con y sin síntomas, de tal manera que con el valor del intervalo QTc no se podría identificar *a priori* a los individuos que tendrían síntomas en el seguimiento. Además, 3 portadores asintomáticos mostraron un QTc normal. En este contexto, se ha descrito que existe un solapamiento importante en la distribución del QTc entre individuos sanos y pacientes con un SQT1 confirmado genéticamente. Así pues, según estudios previos, un 40% de los pacientes con SQT1 y genética identificada muestran valores de QTc < 460 ms¹⁵.

Múltiples estudios han demostrado la utilidad de la respuesta del QTc al ejercicio en los pacientes con SQT1. Los pacientes con SQT1 tipo 1 frecuentemente muestran una marcada prolongación del QTc durante el ejercicio, mientras que en los pacientes con QTL2 este incremento es discreto o inexistente¹⁶. Posteriormente se describió que el intervalo QT se prolonga a los 2-3 min de la fase de recuperación en los pacientes con QTL2^{17,18}, comportamiento también objetivado en los portadores de la familia descrita en este artículo.

El sexo se ha identificado como factor independiente importante en el desarrollo de eventos en el QTL2, de tal manera que las mujeres presentan un riesgo de eventos cardíacos significativamente superior al de los varones tras el inicio de la adolescencia⁵. Esta observación se corrobora en este estudio, en el que las mujeres presentaron un QTc más prolongado y 4 de los 6 portadores sintomáticos (66%) eran mujeres.

La mayor parte de los eventos cardíacos en los pacientes con QTL2 se asocian a situaciones de aumento del tono simpático, estrés emocional o estímulos auditivos súbitos¹⁹, como en el caso de la paciente IV.4. Un estudio publicado en 2010²⁰ puso de manifiesto que los más importantes factores de riesgo de presentar eventos cardíacos desencadenados con el despertar son el sexo femenino y las mutaciones del poro-bucle, mientras que para los eventos desencadenados con el ejercicio, los más importantes son la presencia de las mutaciones que no afectan al poro-bucle del canal. Sin embargo, otros portadores de la mutación estudiada presentaron síntomas en reposo. En este contexto, varios estudios han descrito que alrededor de un 30% de los eventos cardíacos de

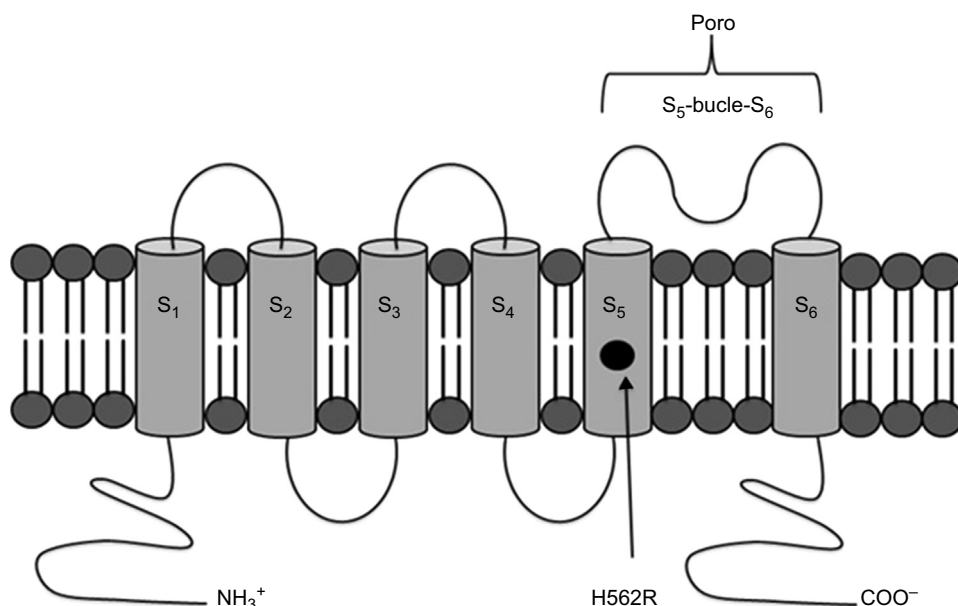


Figura 5. Localización de la mutación *missense* H562R en el canal Kv11.1.

los pacientes con un QTL2 se producen en reposo²¹. Así, el sueño REM se asocia a una activación simpática profunda, lo cual podría desempeñar un papel importante en el desencadenamiento de eventos cardíacos en los pacientes con QTL2.

Epilepsia

No es infrecuente que se diagnostique epilepsia a los pacientes con SQTL. En este sentido, el gen *KCNH2* se descubrió inicialmente en el hipocampo, y su expresión se demostró después en muchas regiones del sistema nervioso central. En un estudio en el que se incluyó a 343 probandos con SQTL, los antecedentes personales de crisis epilépticas fueron más frecuentes en el QTL2 que en todos los demás subtipos de SQTL juntos²². En la familia estudiada, la paciente IV.4 tenía antecedentes de epilepsia tratada farmacológicamente. Algunos fármacos antiepilépticos, entre los que destaca la fenitoína, tienen potencial arritmogénico debido a que son potenciales bloqueadores de la corriente de K^+ rectificadora tardía cardíaca *in vitro*. En consecuencia, debe realizarse un ECG a todos los pacientes con síncope y crisis epilépticas con el objetivo de descartar un SQTL², puesto que el tratamiento con fármacos antiepilépticos puede ser inadecuado y perjudicial.

Otros desencadenantes

Existen múltiples causas de prolongación anormal del intervalo QT, como la isquemia miocárdica, las miocardiopatías, la hipotermia, la hipopotasemia, la hipocalcemia, la hipomagnesemia, el sistema nervioso autónomo, algunos fármacos y la recientemente descrita disminución de la temperatura epicárdica²³. La hipopotasemia y la claritromicina fueron posiblemente los factores desencadenantes del evento arritmico del paciente índice. Algunos estudios han descrito recientemente una reducción del intervalo QTc en los pacientes con QTL2 con una combinación de suplementos de potasio e inhibidores de la aldosterona. En la familia descrita se recomendó el tratamiento con suplementos de potasio al probando y otros portadores con hipopotasemia o concentraciones de potasio próximas al límite inferior de la normalidad. Por otro lado, existe una amplia gama de fármacos que prolongan el intervalo QT y/o inducen taquicardia ventricular polimórfica²⁴. En este contexto, se ha descrito un intervalo QT largo y arritmias ventriculares en pacientes tratados con eritromicina por una inhibición del canal de la corriente rectificadora tardía de K^+ ²⁵. De manera similar a lo observado en el paciente índice, se han publicado varios casos de prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* tras la administración de claritromicina. Dado que la estructura de la claritromicina es similar a la de la eritromicina, las propiedades arritmogénicas deben ser similares en ambos fármacos²⁶. Otros macrólidos como la roxitromicina y la azitromicina parecen ser menos arritmogénicos en los estudios comparativos realizados *in vitro*²⁷.

Tratamiento

El tratamiento del SQTL tiene como objetivo reducir la incidencia del síncope y muerte súbita. El tratamiento estándar incluye el uso de bloqueadores beta, en ocasiones asociado al implante de un desfibrilador automático implantable²⁸. La efectividad de los bloqueadores beta se documentó en un amplio estudio en el que se incluyó a 869 pacientes con SQTL, y se observó una reducción de los eventos cardíacos en los probandos de 0,97 a 0,31 episodios por año y en los familiares afectados, de 0,26 a 0,15 episodios por año²⁹. En esta cohorte, con la excepción de la paciente V.1, no se produjeron eventos tras el inicio del

tratamiento con bloqueadores beta, y se observó una reducción significativa del intervalo QTc.

El efecto protector de los bloqueadores beta en la población de pacientes con SQTL no es uniforme, posiblemente debido a que su mecanismo de acción está relacionado con la atenuación de los desencadenantes de carácter adrenérgico. Datos previos indicaban una alta tasa de eventos cardíacos entre los pacientes con QTL2 y SQTL tipo 3 tratados con bloqueadores beta³⁰. Un estudio posterior publicado en 2011 sostiene que en la población con QTL2 la respuesta al tratamiento es específica del desencadenante, de tal manera que los pacientes con QTL2 en tratamiento con bloqueadores beta presentan una tasa muy baja de episodios desencadenados por el ejercicio, pero alta tasa de eventos cardíacos desencadenados por el despertar (cambios de la frecuencia cardíaca más bruscos que con el ejercicio) y de eventos no desencadenados con el ejercicio o el despertar (no asociados a activación simpática)³¹. Sin embargo, un 13 y un 17% de los pacientes que experimentaron un primer evento desencadenado por el despertar o no desencadenado por el ejercicio ni el despertar, respectivamente, presentaron un episodio posterior en relación con el ejercicio³². Migdalovich et al⁵ describieron que el tratamiento médico con bloqueadores beta se asociaba a una reducción del 61% del riesgo de muerte súbita en una población de 1.166 pacientes con QTL2. Un estudio reciente³² en el que se comparó la eficacia de los bloqueadores beta de uso más frecuente mostró que los pacientes en tratamiento con propranolol presentaban un mayor acortamiento del QTc que los que recibían metoprolol y nadolol.

El único paciente que permaneció sintomático a pesar de los bloqueadores beta se sometió a denervación simpática cardíaca izquierda. En un estudio³³ que incluyó a 147 pacientes con SQTL, la denervación simpática cardíaca izquierda redujo los eventos cardíacos en aproximadamente un 90%.

Estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo más ampliamente aceptada para el SQTL se basa en las tasas de mortalidad publicadas y clasifica a los pacientes en riesgo alto (antecedentes de muerte súbita resucitada y/o taquicardia ventricular polimórfica documentada), intermedio (síncope previo y/o QTc > 500 ms) y bajo (ausencia de síncope previo y QTc ≤ 500 ms)²⁹. Sin embargo, un estudio reciente mostró diferencias entre el tipo de mutación y las manifestaciones clínicas a lo largo del tiempo en los pacientes con QTL2. Así, tras el inicio de la adolescencia, las mujeres con y sin mutaciones de alto riesgo presentan aumento del riesgo de eventos cardíacos, mientras que en los varones el riesgo aumenta tan solo en los portadores de las mutaciones de alto riesgo que afectan al poro del canal⁵. En consecuencia, la tendencia actual para mejorar la estratificación del riesgo en el QTL2 es la evaluación combinada de los datos clínicos del paciente y las características específicas de la mutación.

CONCLUSIONES

Este artículo describe por primera vez en una amplia familia de portadores las manifestaciones clínicas y los valores del intervalo QTc de la mutación *missense* *KCNH2*-H562R. En la familia descrita, se corroboran los datos previos acerca del alto riesgo asociado a las mutaciones del poro y se destaca la heterogeneidad clínica y electrocardiográfica de esta canalopatía. En este contexto, nuestro estudio resalta el papel fundamental que han adquirido los tests genéticos para decidir qué individuos se beneficiarían de tratamiento. Finalmente, con este artículo se resalta la importancia actual del análisis de cosegregación de la mutación con la enfermedad en la familia, especialmente en una época de desarrollo tecnológico en

que las técnicas de secuenciación de nueva generación están adquiriendo un papel cada vez más importante.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Hedley PL, Jorgensen P, Schlamowitz S, Wangari R, Moolman-Smook J, Brink PA, et al. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *Hum Mutat*. 2009;30:1486–511.
- Sanguinetti MC. HERG1 channelopathies. *Pflugers Arch*. 2010;460:265–76.
- Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, Gattman E, Peterson DR, Benhorin J, et al. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation*. 2002;105:794–9.
- Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, et al. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2052–62.
- Migdalovich D, Moss AJ, Lopes CM, Costa J, Ouellet G, Barsheshet A, et al. Mutation and gender-specific risk in type 2 long QT syndrome: implications for risk stratification for life-threatening cardiac events in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:1537–43.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88:782–4.
- Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACC/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:982–91.
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932–63.
- Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm*. 2009;6:1297–303.
- Sharma D, Glatter KA, Timofeyev V, Tuteja D, Zhang Z, Rodriguez J, et al. Characterization of a KCNQ1/KVLQT1 polymorphism in Asian families with LQT2: implications for genetic testing. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37:79–89.
- Monserrat L, Mazzanti A, Ortiz-Genga M, Barriales-Villa R, Garcia-Giustiniani D, Gimeno-Blanes JR. The interpretation of genetic tests in inherited cardiovascular diseases. *Cardiogenetics*. 2011;1:30–6.
- Andreasen C, Nielsen JB, Refsgaard L, Holst AG, Christensen AH, Andreasen L, et al. New population-based exome data are questioning the pathogenicity of previously cardiomyopathy-associated genetic variants. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:918–28.
- Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation*. 2000;102:2849–55.
- Millat G, Chevalier P, Restier-Miron L, Da Costa A, Bouvagnet P, Kugener B, et al. Spectrum of pathogenic mutations and associated polymorphisms in a cohort of 44 unrelated patients with long QT syndrome. *Clin Genet*. 2006;70:214–27.
- Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med*. 2009;43:657–62.
- Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, et al. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation*. 2003;107:838–44.
- Chattha IS, Sy RW, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Klein GJ, et al. Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: a novel indicator for the diagnosis and genotyping of long QT syndrome? *Heart Rhythm*. 2010;7:906–11.
- Horne JM, Horner MM, Ackerman MJ. The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:1698–704.
- Tan HL, Bardai A, Shimizu W, Moss AJ, Schulze-Bahr E, Noda T, et al. Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: possible therapy implications. *Circulation*. 2006;114:2096–103.
- Kim JA, Lopes CM, Moss AJ, McNitt S, Barsheshet A, Robinson JL, et al. Trigger-specific risk factors and response to therapy in long QT syndrome type 2. *Heart Rhythm*. 2010;7:1797–805.
- Gimeno JR, Oliva MJ, Lacunza J, Alberola AG, Sabater M, Martínez-Sánchez J, et al. Características de la muerte súbita en las cardiopatías hereditarias. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:268–76.
- Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ, et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*. 2009;72:224–31.
- Guill JA, Tormos A, Millet J, Roses EJ, Cebrián A, Such-Miquel L, et al. Heterogeneidades inducidas en el intervalo QT mediante enfriamiento/calentamiento epicárdico local. Estudio experimental. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:993–8.
- CredibleMeds. Composite list of all QT drugs and the List of drugs to avoid for patients with congenital LQTS [actualizado 20 Ago 2013; citado 22 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.crediblemeds.org/everyone/composite-list-all-qt-drugs/>
- Brandriss MW, Richardson WS, Barold SS. Erythromycin-induced QT prolongation and polymorphic ventricular tachycardia (torsades de pointes): case report and review. *Clin Infect Dis*. 1994;18:995–8.
- Lee KL, Jim MH, Tang SC, Tai YT. QT prolongation and torsades de pointes associated with clarithromycin. *Am J Med*. 1998;104:395–6.
- Ohtani H, Taninaka C, Hanada E, Kotaki H, Sato H, Sawada Y, et al. Comparative pharmacodynamic analysis of Q-T interval prolongation induced by the macrolides clarithromycin, roxithromycin, and azithromycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2630–7.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e385–484.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000;101:616–23.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*. 2004;292:1341–4.
- Kim JA, Lopes CM, Moss AJ, McNitt S, Barsheshet A, Robinson JL, et al. Trigger-specific risk factors and response to therapy in type 2 long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010;7:1797–805.
- Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, Johnson JN, Harris KM, Van der Heijden JF, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2092–9.
- Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109:1826–33.