Una nueva delección de calsequestrina 2 que causa taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica y muerte súbita cardiaca

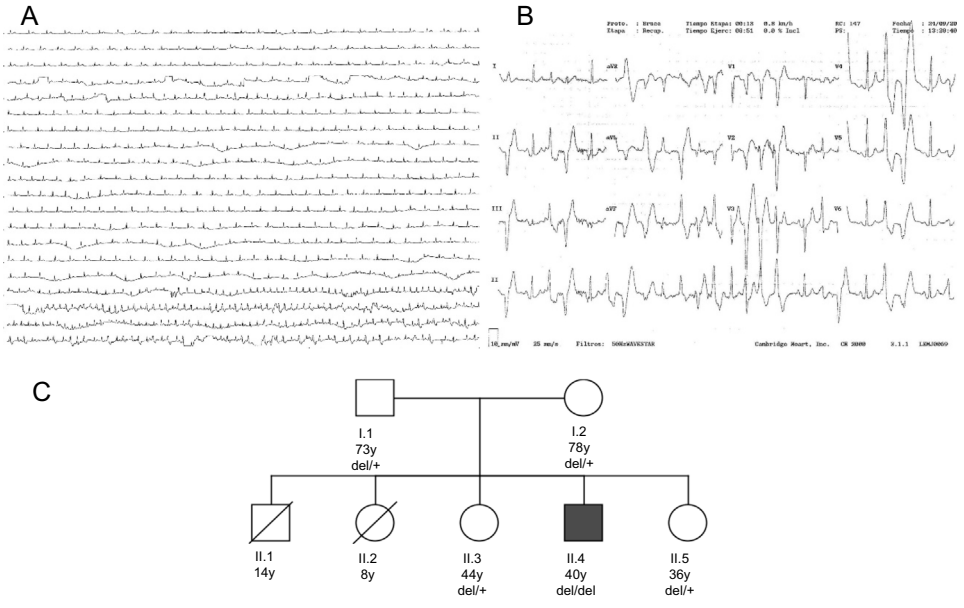
A Novel Calsequestrin 2 Deletion Causing Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Sudden Cardiac Death

Sr. Editor:

Se presenta el caso de un hombre de 40 años con antecedentes de síncope desde la infancia. Desde los 10 años ha sido tratado con 2,5 mg de carteolol dos veces al día, a causa del síncope y la arritmia ventricular. Cuando tenía 17 años, se le cambió el bloqueante β y empezó con nadolol, 80 mg cada día, que el paciente dejó de tomar voluntariamente. Ingresó en el hospital tras sufrir un síncope mientras caminaba. Se constató la existencia de antecedentes familiares de muerte súbita cardiaca: un hermano y una hermana fallecieron repentinamente a la edad de 8 y 14 años, respectivamente. Los padres aparentemente estaban sanos y los abuelos murieron a edad avanzada a causa de un tumor. Los resultados de las pruebas analíticas, el electrocardiograma, el intervalo QT, la exploración ecocardiográfica y la cardiorresonancia magnética eran normales. En los registros del electrocardiograma se detectó una taquicardia ventricular polimórfica (TVP) intermitente. La prueba de esfuerzo sobre cinta rodante reveló TVP intermitente durante el esfuerzo máximo que desaparecía en reposo (figura 1A y figura 1B). Se estableció un diagnóstico de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) debida a TVP inducida por el ejercicio en presencia de un corazón estructuralmente normal y un electrocardiograma normal. Se restableció el tratamiento con bloqueantes β y se repitió la prueba de esfuerzo sobre cinta rodante. La persistencia de la TVP intermitente durante el ejercicio hizo que se le implantara un desfibrilador automático implantable con retrasos prolongados antes de la descarga cardiaca. Durante el seguimiento, se añadió flecainida, a una dosis de 100 mg dos veces al día, al tratamiento con bloqueantes β debido a las descargas apropiadas. Tras un seguimiento de 6 meses, el control de la arritmia ventricular mejoró notablemente sin episodios sostenidos.

Se realizó una prueba genética para confirmar el diagnóstico[1–3]. Se recogieron muestras de sangre periférica del caso índice y de cuatro familiares (figura 1C). Lamentablemente, no era posible disponer de muestras biológicas de los familiares fallecidos. En el caso índice[4] se realizó la secuenciación masiva de los 28 genes asociados con enfermedad arritmogénica.

La secuenciación mostró que no había variante causal de nucleótido simple pero constató la ausencia de la secuencia para los tres últimos exones del gen *CASQ2*. Se llevó a cabo la reacción en cadena de la polimerasa de gran alcance para amplificar un fragmento de aproximadamente 18 kb, donde se localizaba la deleción. Los resultados confirmaron la presencia de un fragmento de aproximadamente 13 kb en el caso índice y un fragmento de aproximadamente 18 kb en un muestra de control. El producto de la reacción en cadena de la polimerasa del caso índice se secuenció con el sistema Ion Proton (Thermo Fisher Scientific). Los resultados demostraron la presencia de una deleción de aproximadamente 5 kb causante de la pérdida de los exones 9, 10 y 11 del gen *CASQ2* (figura 2). La localización exacta de la deleción se confirmó utilizando una reacción en cadena de la polimerasa



Paciente	Síntomas	Edad al iniciar los síntomas, años	Diagnóstico	Tratamiento
I.1	-	-	-	-
I.2	-	-	-	-
II.1	Síncopes relacionados con estrés emocional	?	Muerte repentina inesperada	-
II.2	Síncopes	?	Muerte repentina inesperada	-
II.3	-	-	-	-
II.4	Síncopes	10	TVPC	DAI, bloqueante β, flecainida
II.5	Síncopes	33	-	Bloqueante β

Figura 1. A: registro telemetría ECG que muestra ectopia ventricular muy frecuente (abajo). B: ECG de 12 derivaciones durante una prueba de esfuerzo sobre cinta rodante con ataques de TVP. C: esquema genealógico familiar. Se indica genotipo para la deleción *CASQ2*. DAI, desfibrilador automático implantable; ECG, electrocardiograma; TVPC, taquicardia ventricular polimórfica catecalominérgica.

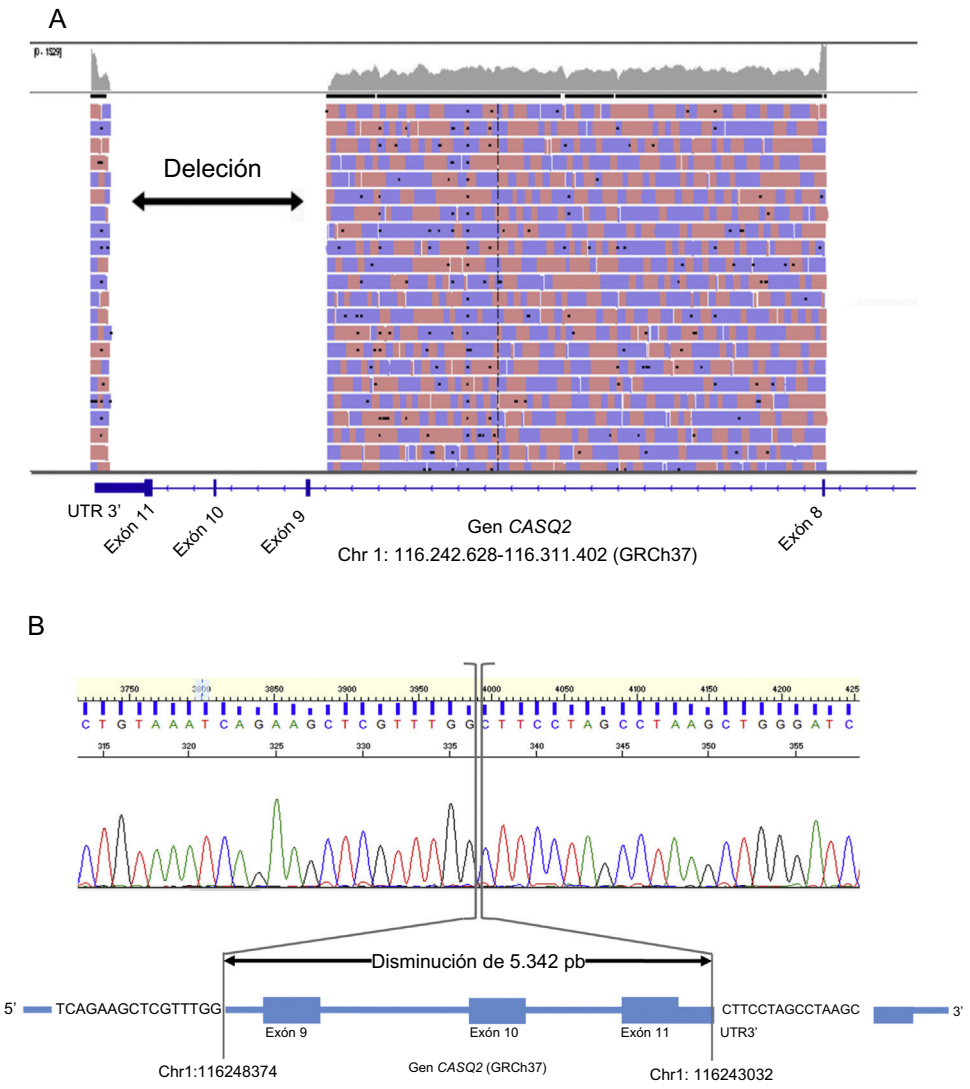


Figura 2. Resultados de la secuenciación para el gen *CASQ2*. A: Visor integrador de genómica (*Integrative Genomics Viewer*, IGV) para el producto de la RCP de gran alcance del caso índice. B: electroferograma y representación de la localización exacta de la deleción.

específica y mediante secuenciación Sanger (NM_001232:c.839-461_*830del).

El caso índice de la familia en cuestión mostró una deleción homocigótica clasificada como patógena según el *American College of Medical Genetics (ACMG)*[5], que confirmaba el diagnóstico de TVPC, mientras que los familiares no afectados eran portadores heterocigóticos de la deleción (figura 1C). Una de las hermanas había experimentado hacía poco síncope de causa desconocida. Basándose en la hipótesis de un mayor riesgo de arritmias asociado con las variantes heterocigóticas, se la trató con bloqueantes β.

La TVP catecolaminérgica es un trastorno arritmogénico hereditario que se caracteriza por taquicardia ventricular bidireccional inducida por adrenérgicos o TVP. Se han identificado dos tipos genéticos: una variante dominante debida a mutaciones en el gen del receptor cardiaco de rianodina *(RyR2)* y una variante recesiva poco frecuente causada por mutaciones en el gen de la calsequestrina *(CASQ2)*[1,3]. Se han identificado mutaciones en otros genes tales como *KCNJ2, ANK2, TRDN* y *CALM1* en pacientes con características clínicas parecidas a la TVPC pero no está claro si estas son fenocopias de la TVPC[3]. La mayor parte de las mutaciones descritas en el gen *CASQ2* son variantes genéticas de corte y empalme y, hasta la fecha, no existen informes de variaciones causales en el número de copias. Aunque se han descrito algunas variaciones en el número de copias en las canalopatías, no son habituales; en el caso concreto de la TVPC, se ha descrito una deleción del exón 3 de *RyR2*.

Las manifestaciones clínicas tienen lugar en la primera década de la vida y son desencadenadas por la actividad física o el estrés emocional. El tratamiento de primera línea consiste en limitar el ejercicio y administrar bloqueantes β sin actividad simpaticomimética. Datos preliminares sugieren que la flecainida reduce la carga de arritmia ventricular en algunos pacientes y debería considerarse su adición a los bloqueantes β[3]. El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas. Las tecnologías de secuenciación masiva permiten el cribado rápido del nucleótido simple o de pequeñas variantes "indel" (de inserción o deleción). No obstante, la presencia de deleciones o inserciones grandes puede pasar desapercibida, si solo se tienen en cuenta las listas de variantes descritas por los programas de búsqueda de variantes. La presencia de estas inserciones o deleciones debe comprobarse con programas específicos, de lo contrario los resultados de la secuenciación deberían revisarse con visores genómicos, comprobando la cobertura de todas las regiones objetivo para la secuenciación[4].

Este es el primer caso comunicado de una variación en el número de copias como causa de la TVPC en una familia sin consanguinidad con mal pronóstico, con un caso índice gravemente afectado portador de la variante en homocigosis y con dos hermanos fallecidos repentinamente a edades muy tempranas.

FINANCIACIÓN

Este estudio contó con el apoyo del Plan Estatal de I + D + i 2008-2011 y 2013-2016, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación (ISCIII-SGEFI) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (subvenciones número PI16/00903, RD12/0042/0037, CB16/11/00226).

Alejandro Blanco-Verea[a,b,c], Eva Ramos-Luis[a,b,c], Javier García-Seara[b], Ángel Carracedo[c], José Ramón González-Juanatey[b] y María Brion[a,b,c,*]

[a]*Xenética Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España*
[b]*Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela-SERGAS, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Santiago de Compostela, A Coruña, España*
[c]*Grupo de Medicina Xenómica, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela -Universidade de Santiago de Compostela-Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, A Coruña, España*

[*] Autor para correspondencia:
Correo electrónico: maria.brion@usc.es (M. Brion).

On-line el 20 de septiembre de 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace.* 2013;15:1389–1406.
2. Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry. *Europace.* 2017;20:541–547.
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace.* 2015;17:1601-1687.
4. Brion M, Blanco-Verea A, Sobrino B, et al. Next generation sequencing challenges in the analysis of cardiac sudden death due to arrhythmogenic disorders. *Electrophoresis.* 2014;35:3111–3116.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405–424.

https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.07.013
0300-8932/
© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Valoración preconcepcional de mujeres en edad fértil con cardiopatías congénitas

Preconception Assessment of Women of Childbearing Age With Congenital Heart Disease

Sr Editor:

Las cardiopatías congénitas (CC) afectan aproximadamente al 1% de los recién nacidos vivos. Gracias a las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento, la gran mayoría alcanzan la edad adulta. Dentro de esta amplia cohorte de adultos jóvenes «supervivientes», se incluye un elevado número de mujeres en edad fértil.

Por desgracia, los pacientes con CC tienden a subestimar la gravedad de su enfermedad[1], y este hecho resulta especialmente preocupante en mujeres en edad reproductiva. Se conoce que los riesgos de complicaciones durante el embarazo y el periparto en esta población dependen del defecto subyacente, la extensión y la gravedad de las lesiones residuales y las comorbilidades[2]. Por esta razón, las guías de práctica clínica recomiendan que todas las mujeres con cardiopatía reciban consejo preconcepcional[3].

Pocos estudios han evaluado la percepción de las mujeres con CC en edad gestacional sobre su cardiopatía y/o su conocimiento sobre los riesgos[4], su deseo de gestar y sus posibilidades de anticoncepción[5]. Nuestro objetivo es evaluar estos puntos clave a través de un detallado cuestionario.

Se diseñó un estudio transversal descriptivo y se seleccionó a todas las mujeres de 15 a 45 años en seguimiento en nuestra consulta de CC del adulto a través de un protocolo que fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de nuestro centro. El cuestionario incluía 19 preguntas destinadas a la propia paciente y 8, a un familiar directo.

Las CC, en función de su gravedad, se clasificaron como leve, moderada y grave, siguiendo la clasificación según complejidad recomendada por la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Además, el riesgo cardiovascular del embarazo se estratificó según la clasificación modificada de la Organización Mundial de la Salud[3].

Un total de 51 mujeres (75%), de las 68 identificadas inicialmente, contestaron al cuestionario. Las CC registradas fueron comunicación interventricular (n = 14), coartación de aorta (n = 5), corazón univentricular/circulación de Fontan (n = 5), válvula aórtica bicúspide (n = 4), estenosis pulmonar (n = 4), ventrículo derecho de doble salida (n = 4), tetralogía de Fallot (n = 3), canal auriculoventricular parcial (n = 3), estenosis subaórtica (n = 3), prolapso valvular mitral (n = 2), ductus arterioso persistente reparado (n = 1), *troncus arteriosus* (n = 1), transposición de grandes vasos congénitamente corregida (n = 1) y comunicación interauricular *ostium primum* (n = 1). En la primera sección de la encuesta, se les preguntó cuál era el grado de complejidad de su cardiopatía: el 35,3% la refirió como leve; el 45,1%, moderada y el 19,6%, grave. Esto difiere significativamente (p = 0,001) de la consideración de sus cardiólogos y sus familiares (figura 1).

Respecto a los riesgos de embarazo, solo el 52,9% de las mujeres afirmaron haber hablado con sus especialistas sobre los riesgos derivados de un potencial embarazo para su salud. En esta misma línea, al preguntarles sobre cómo clasificaban el riesgo que conlleva un posible embarazo, el 25,5% contestaron alto; el 33,3%, bajo y el 41,2% lo desconocía. De este último grupo, la mayoría de las mujeres pertenecían al grupo de bajo riesgo según el especialista (73%). Además, en el grupo de embarazo de alto riesgo según las pacientes, el porcentaje de alto riesgo según el especialista fue relativamente alto (83%) (figura 2).

Es especialmente relevante que un 40% de las mujeres manifestara el deseo de ser madre, con una media de edad de 29,6 ± 6,4 años. Tan solo 11 de las 51 mujeres (21,6%) habían estado embarazadas previamente, y se registraron 9 embarazos planeados, 1 inesperado y 5 no deseados que fueron interrumpidos (el 33,3% del total). Ninguna refirió estar usando métodos anticonceptivos en el momento de quedarse embarazada. Además, solo el 44% del total afirmó haber sido informada por su pediatra sobre métodos anticonceptivos.