

TRES MANIFESTACIONES DE ARRITMIAS GENÉTICAS EN UN MISMO PACIENTE

Dra. Tania Díaz Díaz¹ / Dra. Silvia Benito Costey² / Dra. M^a José Martínez Sánchez¹

¹ Residente Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

RESUMEN

Las arritmias genéticas son trastornos hereditarios causados por mutaciones en los genes que codifican para proteínas transmembranales de los canales iónicos cardiacos. La estructura del corazón es normal pero supone un riesgo elevado de muerte súbita. Existen 5 tipos de arritmias genéticas: QT largo, QT corto, Brugada y Taquicardia Ventricular Polimorfa Catecolaminérgica.

PALABRAS CLAVE

Arritmias cardiacas, canales iónicos, muerte súbita.

ABSTRACT

Cardiac arrhythmias are inheritable cardiac disorders caused by a number of mutations in the genes encoding for the transmembrane cardiac ion channel. Cardiac structure is normal and it suppose a high risk of sudden cardiac death. There are 5 tipos of cardiac arrhythmias: Long QT, short QT, Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.

KEY WORDS

Cardiac arrhythmias. Cardiac ion channels. Sudden death.

CASO CLÍNICO

Recién nacido que a las a las 10 horas de vida presenta un episodio aparentemente letal (EAL) con bradicardia mantenida. El electrocardiograma muestra un intervalo QT corregido de 510 ms (normal para su edad < 450 ms) y bloqueo auriculo-ventricular (BAV) de segundo grado con conducción 2:1. Con el diagnóstico de síndrome de QT largo (SQTL) se inicia tratamiento con betabloqueantes. Así mismo se realiza un electroencefalograma y una ecografía cerebral que descartan patología neurológica.

En el estudio genético realizado se detectan dos mutaciones en heterocigosis en el gen SCN5A compatibles con SQTL tipo 3. Dado que el tratamiento específico de esta variante de SQTL son los bloqueantes de canales de sodio, se realiza test de Flecainida previo a su administración ambulatoria. Con la infusión de flecainida se observa en el electrocardiograma un patrón Brugada, por lo que queda contraindicada la administración de dichos fármacos y se mantiene el tratamiento con betabloqueantes.

Se realiza estudio genético de los progenitores, siendo la madre portadora de dichas mutaciones. Durante su evolución, el paciente se mantiene asintomático en tratamiento con betabloqueantes y con intervalo QT corregido dentro de la normalidad.

A los 11 meses de edad se constata un nuevo EAL con bradicardia intensa, observándose en el electrocardiograma BAV con conducción 2:1 y rachas de BAV completo que justifican la bradicardia. Se sospecha la presencia de un trastorno de conducción compatible con Síndrome de Lenegre. Ante estos hallazgos se suspende el tratamiento con betabloqueantes y se procede a implantación de un marcapasos percutáneo.

Actualmente tiene 14 meses de edad y permanece asintomático, con revisiones periódicas de la actividad del marcapasos, encontrando que el marcapasos ha detectado bradicardia y ha realizado la consiguiente estimulación cardiaca en alguna ocasión.

Teniendo en cuenta sus diagnósticos: SQTL tipo 3, patrón Brugada y Síndrome de Lenegre, es un paciente candidato a un desfibrilador automático implantable.

COMENTARIO

En el SQTL, Síndrome de Brugada y Síndrome de Lenegre existe una disfunción en los canales de sodio cardíacos.

El síndrome de QT largo congénito es una alteración en la repolarización ventricular que se traduce en el electrocardiograma por un alargamiento en el intervalo QT, que predispone a arritmias ventriculares y muerte súbita. Tiene una prevalencia de 1:5000 o 10000 habitantes.

La clasificación utilizada en el pasado se basa en la presentación homocigota o heterocigota de la enfermedad que da lugar a los síndromes de Jervell-Lange-Nielsen (con sordera) y Romano Ward (sin sordera), respectivamente. La clasificación actual enfatiza los hallazgos genéticos, existiendo 10 tipos de SQTL, desde el tipo 1 al tipo 10 en función de las mutaciones encontradas en 10 genes entre los que se encuentra el que presenta alterado nuestro paciente, el SCN5A. Jervell-Lange-Nielsen corresponde en la actualidad a las variedades de SQTL 1 y SQTL 5 y cursa con sordera congénita. El síndrome de Romano Ward abarca desde la variedad SQTL 1 hasta la 10 y no cursa con sordera¹⁻³. Los tres primeros tipos son los más frecuentes.

Su presentación clínica es ampliamente variable, pudiendo encontrar desde pacientes asintomáticos, con electrocardiograma normal hasta pacientes que debutan con muerte súbita o presentan otras manifestaciones como síncope recurrente, crisis convulsivas o incluso taquicardia-ventricular⁴. La arritmia ventricular característica de este síndrome es la torsade de pointes, en la que se observa un giro continuo del eje del QRS.

El diagnóstico se realiza principalmente con electrocardiograma, midiendo el intervalo QT, que es el tiempo desde el inicio de la despolarización hasta el final de la repolarización ventricular. Como es dependiente de la frecuencia cardíaca, se debe calcular el intervalo QT corregido para ajustarlo a ésta. Los valores normales dependen de la edad, siendo normal hasta 450 ms en menores de 6 meses (Tabla 1).

Existen unos criterios diagnósticos⁹ que estiman la probabilidad de síndrome de QT largo, en los que se tiene en cuenta el electrocardiograma pero también la historia del paciente y familiar, generando unas puntuaciones en base a las cuales se establece una probabilidad diagnóstica.

En los casos sospechosos de SQTL con un QTc en el límite, se puede realizar una prueba farmacológica con adrenalina a dosis bajas produciendo una respuesta paradójica que alarga el QT aún más¹⁰.

El holter permite una valoración amplia y dinámica del intervalo QT, y además valorar si


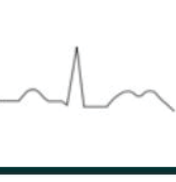

| Tipo | Frecuencia | Gen afectado | Canal | ECG | Desencadenante de evento letal | Tratamiento |
|--------|------------|----------------|-------|---|--|------------------------------|
| SQTL 1 | 30-35% | KvLQT1 (KCNQ1) | K |  | - Ejercicio (natación) - Emociones - Estímulos auditivos - Raro en sueño y reposo | Beta bloqueantes |
| SQTL 2 | 25-30% | KCNH2 (HERG) | K |  | - Ejercicio (natación) - Emociones - Estímulos auditivos - Raro en sueño y reposo | Beta bloqueantes |
| SQTL 3 | 5-10% | SCN5A | Na |  | - En reposo o durante el sueño - Raro durante el ejercicio o con emociones | Bloqueantes de canales de Na |

Fig. 1. Tipos de Síndrome de QT largo más frecuentes⁵⁻⁸.

| | |
|-----------------------|---|
| 1. ECG: | - QTc \geq 480 mseg 3 puntos - QTc, entre 460 mseg y 470 mseg 2 puntos - QTc = 450 mseg (en hombres) 1 punto |
| 2. Historia clínica: | - Síncope en situación de estrés 2 puntos - Síncope sin estrés 1 punto - Presencia de sordera congénita 0,5 puntos |
| 3. Historia familiar: | - Algún miembro familiar con diagnóstico inequívoco de SQTL 1 punto - Muerte súbita cardiaca, no explicada en < 30 años en familiares de primer grado 0,5 puntos |

Tabla 1. Puntuación de Schwartz para el diagnóstico del síndrome de QT largo: < 1 punto: baja probabilidad; 2-3 puntos: probabilidad intermedia; \geq 4 puntos: alta probabilidad.

existe algún episodio de arritmia ventricular asintomática, así como posibles episodios de disfunción del nódulo sinusal o bloqueo AV.

También se puede realizar una prueba de esfuerzo en donde estos pacientes no suelen alcanzar la frecuencia máxima calculada para la edad, además el intervalo QT con el esfuerzo puede tener un comportamiento paradójico, alargándose en lugar de acortarse. Sin embargo, en el SQTL 3 suelen presentar una respuesta fisiológica al ejercicio, es decir, un acortamiento normal de intervalo QT.

Hoy en día, el estudio genético tiene mucha importancia puesto que gracias a él es posible identificar la mutación causante de cada tipo de QT largo. Es necesario para establecer un diagnóstico definitivo y preciso, orientar el tratamiento, estimar el pronóstico, determinar la probabilidad de recurrencia de la enfermedad en la descendencia y detectar portadores de la mutación asintomáticos en la familia.

La evolución en el SQTL es muy variable y está influenciada por la duración del intervalo QTc, los factores ambientales, la edad, el genotipo y la respuesta al tratamiento^{11,12}. Las arritmias ventriculares son más frecuentes en SQTL1 y SQTL2, pero son más letales en SQTL3¹³. En el postparto, las mujeres son particularmente susceptibles a las arritmias malignas.

Debe considerarse de alto riesgo el SQTL asociado a:

1. Sordera congénita (síndrome de Jervell-Lange-Nielsen)
2. Síncope recurrente por taquiarritmias ventriculares malignas
3. Antecedentes familiares de muerte súbita
4. QTc > 500 ms
5. Bloqueo auriculoventricular 2:1
6. Alternancia eléctrica en la onda T
7. Genotipo de SQTL tipo 3

Los pacientes sintomáticos que no reciben tratamiento tienen una mortalidad del 20% al año y del 50% a los 10 años después de un primer evento de arritmia ventricular. El tratamiento inicial se realiza con beta bloqueantes y debe iniciarse en todo paciente con SQTL hasta tener los resultados del estudio genético. Es importante la restricción del ejercicio físico y evitar los fármacos que pueden prolongar el intervalo QT, pero también es de gran utilidad los marcadores clínicos y electrocardiográficos de riesgo.

La implantación de marcapasos es otra opción, y presenta más beneficio en el SQTL3 puesto que la prevalencia de bradicardia es mayor. Por otro lado, el desfibrilador automático implantable (DAI) también está indicado en casos de alto riesgo¹⁴.

El síndrome de Brugada se caracteriza por la elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3 y una alta incidencia de síncope y muerte súbita en personas con un corazón estructuralmente sano como consecuencia de arritmias ventriculares complejas. Tiene una prevalencia estimada de 1/1000 en caucásicos y 14/1000 en japoneses. En el sudeste asiático es la principal causa de muerte súbita inexplicable. En cuanto a la relación entre sexos, es más frecuente en varones (8:1).

Este síndrome tiene una base genética con rasgos de herencia autosómica dominante. Se conoce que hay mutaciones en el gen SCN5A del cromosoma 3 que conlleva alteraciones en la subunidad α de los canales de sodio, produciendo una pérdida de función, pero sólo el 25% de los paciente con S. Brugada presentan mutaciones en dicho gen¹⁵.

Existen 3 tipos de Brugada en función de las características en la repolarización:

- Tipo 1. Elevación del ST tipo “coved” que supera los 2 mm (0,2 mV) y onda T negativa.

- Tipo 2. Elevación del ST tipo “silla de montar” que comienza con 2 mm y persiste elevada hasta 1 mm con onda T positiva.

- Tipo 3. Cualquier forma que presenta elevación del ST menor a 1 mm.

De estos 3 tipos, sólo hay evidencias de su potencial arritmogénico en los casos del tipo 1. En los tipos 2 y 3 se requieren pruebas farmacológicas (bloqueantes de los canales de sodio) para desenmascarar el patrón típico o descartar el cuadro.

Para establecer el diagnóstico es necesario cumplir un criterio mayor:

Evidencia del patrón típico en el ECG de forma espontánea o tras test de Flecaínida y al menos uno de los siguientes criterios menores: historia familiar de muerte súbita, síncope, fibrilación ventricular documentada, taquicardia ventricular autolimitada o taquicardia ventricular inducida en estudio electrofisiológico.

El tratamiento se basa en restringir los fármacos que aumentan el riesgo de arritmias ventriculares, no realizar deporte de competición y tratamiento preventivo de la fiebre (desencadenante del patrón) aunque la única medida efectiva es la implantación de un DAI.

Por último, el síndrome de Lenegre es una enfermedad degenerativa del sistema de conducción cardíaco por pérdida de función de canales de sodio. Se han encontrado mutaciones asociadas a este síndrome en varios genes, entre ellos el SCN5A, que también se encontraba en el síndrome de Brugada y en el SQT. Así mismo, se ha descrito la combinación con Síndrome de Brugada, pero de forma infrecuente.

El curso clínico, al igual que los previos es variable, pudiendo variar desde asintomático a episodios de muerte súbita si aparece un bloqueo auriculoventricular completo u otros síntomas como disnea, síncope o dolor abdominal.

El diagnóstico se establece con el electrocardiograma, observando una prolongación de los parámetros de conducción, bloqueo de rama derecha o izquierda o bloqueo completo. No se observa prolongación del intervalo QT ni elevación del segmento ST.

El tratamiento definitivo es el marcapasos, que mejora significativamente el pronóstico, así como evitar los fármacos que reducen la velocidad de conducción y prevención de la fiebre en pacientes con mutaciones en gen SCN5A.

CONCLUSIONES

Las mutaciones en el gen SCN5A pueden ser causantes de los tres síndromes, pero en nuestro paciente sólo se han demostrado las compatibles con SQT tipo 3. El diagnóstico y tratamiento en este paciente presenta gran complejidad puesto que el electrocardiograma en el primer EAL y el estudio genético establecen el diagnóstico de SQT tipo 3 y el test de provocación desenmascara un patrón Brugada. Sin embargo, el paciente ha presentado manifestaciones clínicas de síndrome de Lenegre, con bradicardia y BAV en los EAL, haciéndose necesaria la implantación de marcapasos y la suspensión de betabloqueantes. Por otro lado, nuestro paciente presenta el tipo más raro y menos sintomático de SQT, pero el que más eventos letales produce, puesto que se desencadena principalmente con el sueño o reposo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Mi- nerva Pe- diatr.* 1963;15:1155-64.
2. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.* 1995;80:795-803.
3. Wang Q, Shen J, Li Z, Timothy K, Vincent GM, Priori SG, et al. Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum Mol Genet.* 1995;4:1603-7.
4. Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:250-69.
5. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome: gene specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation.* 2001;103:89-95.
6. 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.
7. Zareba W. Genotype specific ECG patterns in long QT syndrome. *J Electrocardiol.* 2006;39:S101-6.
8. Beaufort-Krol GC, Van den Berg MP, Wilde AA, Van Tintelen JP, Viersma JW, Bezzina CR, et al. Developmental aspects of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome on the basis of a single SCN5A mutation in childhood. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:331-7.
9. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993;88:782-4.
10. 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 syn- drome. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:413-21.
11. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-74.
12. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Age and sex related differences in clinical manifestations in patients with congenital long QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation.* 1998;97:2237-44.
13. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med.* 1998;339:960-5.
14. Monnig G, Kobe J, Loher A, Eckardt L, Wedekind H, Scheld HH, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with congenital long QT syndrome: a long term follow up. *Heart Rhythm.* 2005;2:497-504.
15. Napolitano C, Priori SG. Review Brugada syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006; 1:35.