



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Canalopatías en muerte súbita: Relevancia clínica de autopsia molecular

Jimena Araya Vargas\*

#### RESUMEN

Las canalopatías abarcan una serie de síndromes arrítmicos caracterizados por una presentación inicial de muerte súbita o síncope, en personas en su mayoría jóvenes y conocidas sanas, que poseen una autopsia normal. Éstas se deben a mutaciones en los genes que codifican para canales iónicos de los miocitos cardíacos, así como las proteínas asociadas a su funcionamiento o traducción. Dada su asociación hereditaria, los familiares podrían tener un riesgo aumentado de presentar el trastorno pese a estar asintomáticas. Allí radica la importancia del mapeo genético en aquellas autopsias en las que no se ha identificado la causa de muerte. La autopsia molecular permite buscar e identificar estas mutaciones y correlacionar la muerte súbita con una canalopatía. Lo cual resulta esencial para la evaluación del riesgo y la prevención de otro episodio de muerte súbita cardíaca en familiares portadores. En este artículo se exponen las canalopatías más importantes asociadas a muerte súbita, y el impacto del mapeo genético en la prevención y manejo en familiares portadores.

#### PALABRAS CLAVE:

Canalopatías, Muerte Súbita, Mutaciones, Mapeo Genético, Autopsia Molecular.

#### ABSTRACT

Channelopathies include a series of syndromes characteristic of an initial presentation of sudden death or syncope, in persons mostly young and known healthy, who have a normal autopsy. These are due to mutations in the genes encoding ionic channels of cardiac myocytes, as well as the proteins associated with whether functioning or translation. Because of their hereditary association, relatives may be at increased risk of developing the disorder despite being asymptomatic. There lies the importance of genetic mapping in those autopsies in which the cause of death has not been identified. Molecular autopsy allows searching and identifying these mutations and correlating sudden death with a channelopathy. This is essential for the evaluation of risk and prevention of another episode of sudden cardiac death in family members. This article discusses the most important channelopathies associated with sudden death, and the impact of genetic mapping on prevention and management in family members.

#### KEY WORDS:

Channelopathies, Sudden Death, Mutations, Genetic Mapping, Molecular Autopsy.

\* Médico General, Egresada de la Universidad de Costa Rica. jllana\_1692@hotmail.com



## Introducción

La muerte súbita (MS) es una muerte natural e inesperada que se da en la primera hora desde el inicio de los síntomas, o en caso de no haber sido presenciada, en las primeras 24 h desde que se vio a la persona en buen estado de salud por última vez. El origen es de tipo cardíaco en la mayoría de los casos, ocasionando hasta 800 000 muertes/año en países occidentales, y a nivel mundial hasta 3 millones de personas mueren de manera súbita por causas cardíacas. A pesar que hasta un 80% de los casos se deben a enfermedad arterial coronaria subyacente e insuficiencia cardíaca, en personas jóvenes menores de 40 años predominan las de orden genético, las cuales pueden causar anomalías estructurales o arritmias de tipo primario (canalopatías). El principal problema en esta población es que en general, son personas sanas que nunca han presentado síntomas, y la primera manifestación de la enfermedad suele ser la MS.<sup>1, 2, 3</sup> Aunque típicamente no se presentan en un contexto de actividad o estrés, suelen estar precedidas por episodios frecuentes de ectopia ventricular o cortos de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular polimórfica.<sup>4</sup> Hasta un 10-35% de las muertes en esta población presentan una autopsia “negativa” o normal. Lo cual implica una etiología incierta o desconocida, subestimando la incidencia de causas arritmogénicas no asociadas a una cardiomiopatía evidente en la muerte súbita cardíaca.<sup>3, 5</sup> Es relevante aclarar que no todas las muertes súbitas inexplicadas se restringen al sistema cardiovascular.<sup>6</sup>

## Canalopatías

La prevalencia de las canalopatías en la población general es aproximadamente de 1 en 3000 a 5000 personas. Generalmente afectan los canales iónicos de sodio, potasio y calcio, o sus subunidades, en los miocitos cardíacos. También comprometen proteínas que regulan la conformación y función de éstos, proteínas estructurales de la membrana celular y afecta las relaciones entre gen-proteína.<sup>6, 7</sup> Estos síndromes de arritmia primaria se asocian a un riesgo aumentado de muerte súbita cardíaca, sin embargo, los portadores podrían permanecer asintomáticos de por vida o por varios años.<sup>8, 9</sup> Más de un 95% de estos síndromes son autosómico dominante, lo que significa que un 50% de probabilidad de que su descendencia herede la mutación.<sup>3</sup> La mayoría de los individuos con alguna canalopatía son asintomáticos o pueden tener antecedentes de palpitaciones o síncope, y en menor medida la presentación clínica inicial es la muerte súbita.<sup>6</sup>

De un 15-20% de las muertes súbitas de origen cardíaca se debe a mutaciones en los siguientes genes: SCN5A, KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNE3, y RyR2; los cuales están asociados con desórdenes arritmogénicos primarios tal como lo son el síndrome de QT largo (LQTS), síndrome de Brugada (BrS), síndrome de QT corto (SQTS) y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT).<sup>5, 6</sup>

Síndrome de QT largo: como lo indica su nombre, es una prolongación del segmento QT, frecuentemente asociado a alteraciones electrocardiográficas de la onda ST-T, síncope y muerte súbita, en personas con un corazón morfológicamente normal. Este patrón de repolarización anormal predispone una condición potencialmente arritmogénica, de manera típica la torsade de pointes, y con ello paro cardíaco o muerte súbita. Entre un 80-90% de los genes implicados en esta patología se encuentran KCNQ1 y KCNH2 que codifican para canales de potasio, y SCN5A que codifica canales de sodio, ocasionando un incremento en las corrientes de despolarización (corrientes de sodio) o disminuyendo las corrientes de repolarización (corrientes de potasio). Las variaciones genéticas de la



enfermedad favorecen la aparición de diversos fenotipos, desde los que abarcan únicamente el corazón, hasta los que presentan compromiso multiorgánico como lo son los síndromes de Romano-Ward y Jervell y Lange-Nielsen.<sup>9, 10</sup> Posee penetrancia entre 25-100% (penetrancia incompleta y expresividad variable).<sup>11</sup> Las mutaciones en este caso son gen-específicas. Los pacientes con mutaciones a nivel de KCNQ1 (LQT1) tienen un riesgo incrementado de presentar una arritmia con estimulación simpática. Los pacientes con alteración en KCNH2 (LQT2) son más susceptibles con ruidos fuertes. Y en el caso de las mutaciones en SCN5A (LQT3), se presentan mayores eventos durante el reposo o mientras duermen.<sup>12</sup>

**Síndrome de Brugada:** el electrocardiograma se caracteriza por presentar morfología de bloqueo de rama derecha en derivaciones derechas y elevación del ST, así como inversión de la onda T. El caso típico es un hombre de aproximadamente 40 años, sin aparente alteración cardíaca de tipo estructural, con antecedente hereditario de muerte súbita (predominantemente nocturna), la cual es positiva entre un 20-50%. Es más prevalente en japoneses.<sup>12,13</sup> La aparición de arritmias ventriculares, particularmente la taquicardia ventricular polimórfica, desencadena desde síncope hasta muerte súbita. Se da un acortamiento del potencial de acción, principalmente en la fase 1 del potencial de acción, incrementando la dispersión transmural y favoreciendo así la reentrada. Entre los genes implicados se encuentran el SCN5A o sus genes reguladores como GPD1-L, SCN1B, and SCN3B; así como los CACNA1c y CACNB2 que codifican canales de calcio. Para la mutación en SCN5A posee una penetrancia entre 12.5-50%.<sup>11</sup>

**Síndrome de QT corto:** se presenta un acortamiento de QT, ondas T picudas y repolarización temprana. Se asocia a arritmias atriales y ventriculares, síncope recurrente y muerte súbita. Entre los genes implicados se encuentran el KCNH2 y KCNQ1 asociadas a aumento de la corriente de potasio; y CACNA1c y CACNB2.<sup>9,10</sup>

**Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica:** se caracteriza por una taquicardia ventricular que puede ser bidireccional o polimórfica (electrocardiograma normal en reposo) la cual es reproducible con estimulación adrenérgica (aunque no es sensible), particularmente durante el ejercicio o emociones agudas; lo cual puede ocasionar muerte súbita.<sup>9, 10</sup> Un 30% presenta asociación familiar.<sup>13</sup> Las principales mutaciones asociadas a esta patología son el RyR2 que codifica para el receptor de rianodina y el CASQ2 que codifica para la calsequestrina; ambos involucrados en el control de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico.<sup>9, 10</sup> Su penetrancia es de aproximadamente el 78%.<sup>11</sup> Es importante distinguirla de un síndrome de QT largo, ya que es más arritmógena y con mayor riesgo de fatalidad durante el tratamiento con  $\beta$  bloqueadores.<sup>12</sup>

### **Autopsia molecular**

Dado el patrón hereditario de estas patologías y la ausencia de hallazgos en la autopsia, es relevante la evaluación genética post mortem no solo para definir la causa de muerte sino también reconocer familiares en riesgo que sean portadores de la mutación. Previamente a realizar el análisis, se debe recabar información médica y familiar del fallecido, así como haber descartado otras etiologías observadas a nivel macro- o microscópico, así como toxicológico. Para el estudio genético se deben extraer de 5 a 10 ml de sangre destinado a análisis y extracción de ADN. Además de deben congelar secciones de hígado y bazo debido a su alta celularidad con el fin de obtener más ADN. El análisis general debería enfocarse en las mutaciones más comunes (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, RYR2).<sup>3</sup> El consenso de HRS-



EHRA recomienda que a toda víctima de una muerte súbita de causa indeterminada se le debe realizar un estudio genético molecular post mortem (Clase IIa).<sup>14</sup>

Se han desarrollado múltiples tecnologías que permiten analizar el ADN, entre ellos se encuentra el equipo de secuenciación masiva paralela o next generation sequencing. De forma general el equipo selecciona regiones de interés del genoma y se coloca en soluciones especiales que permiten separarlas del resto y secuenciación de estas porciones en varias decenas de veces.<sup>1</sup>

### Implicación terapéutica

El estudio molecular de las canalopatías cardíacas post mortem es una herramienta diagnóstica importante para determinar la etiología de la muerte, en aquellos casos donde ésta sea desconocida o indeterminada. Por otro lado, los datos proporcionarían información relevante en aquellos familiares con alto riesgo de padecer la alteración, aun cuando no hayan presentado manifestaciones; y en cuyo caso se podrían realizar los estudios pertinentes y asesoramiento genético, así como medidas preventivas (medicamentos, limitación de ciertos deportes) y/o terapéuticas (DAI) en familiares de riesgo de sufrir una muerte súbita.<sup>5, 15</sup> El consenso de HRS–EHRA recomienda que de identificarse una mutación que se relacione con un riesgo incrementado de muerte súbita en la autopsia molecular de la víctima de muerte súbita indeterminada, se realice un screening genético a todo familiar de primer grado del fallecido (Clase I).<sup>14</sup> Si el familiar es negativo para la mutación, no amerita mayor evaluación a menos que presente la clínica; sin embargo los familiares que son positivos deben evaluarse y estratificar el riesgo. Si posterior a la estratificación de riesgo el paciente tiene un genotipo positivo pero fenotipo negativo, debe dársele seguimiento anual, con una evaluación rigurosa de su fenotipo basado en la mutación implicada cada 3 años, y será más frecuente en niños y adolescentes. En caso de tener un fenotipo positivo, se dará el manejo indicado para la respectiva patología.<sup>16</sup>

Más que guiar el tratamiento específico, en el síndrome de QT largo, el mayor impacto que ha tenido la identificación de las mutaciones específicas ha sido la prevención situaciones de riesgo desencadenantes o que favorezcan la aparición de la arritmia. Por ejemplo, aquellos afectados a nivel de KCNQ1 deben evitar situaciones estresantes y se debe restringir el ejercicio de alta intensidad, especialmente la natación se observado que es un desencadenante de muerte súbita en personas con este tipo de mutación.<sup>17</sup> Los que poseen la mutación de KCNH2 deben evitar las alarmas, timbres altos de teléfono y evitar lugares donde podrían presentarse ruidos inesperados.<sup>12</sup> Aquellas personas que posean un QTc mayor a 500 ms son de alto riesgo. Más de un 70% de los pacientes que son positivos para la mutación reciben tratamiento profiláctico.<sup>12, 14</sup> La primera línea de tratamiento son los  $\beta$  bloqueadores, tanto para pacientes sintomáticos como en los que exista evidencia de TV o FV, así como en asintomáticos y que presenten un QTc  $\geq 470$ . La implantación de un DAI en estos pacientes se basará en el antecedente de eventos cardíacos así como alteraciones electrocardiográficas como inestabilidad eléctrica o pausas sinusales por ejemplo; asociado generalmente a  $\beta$  bloqueadores ya que el riesgo de descargas inapropiadas es mayor con respecto al de las descargas adecuadas. La denervación cardíaca izquierda se considera en aquellos pacientes que son refractarios a los  $\beta$  bloqueadores, así como contraindicación para éstos o el DAI.<sup>14</sup>

En el caso de tener un familiar positivo para la mutación (primer o segundo grado) para síndrome de QT corto, se posee una probabilidad intermedia para presentar el síndrome, la cual aumenta con la historia clínica, electrocardiograma,



antecedentes heredofamiliares; por lo que es recomendable en estos pacientes realizar el estudio.<sup>17</sup> Aunque la estratificación de riesgo y el manejo es incierto, existe un consenso del uso de quinidina y sotalol que puede beneficiar a estos pacientes, a pesar de ser asintomáticos. El DAI se recomienda en pacientes sintomáticos que hayan sobrevivido a paro cardíaco y/o presenten TV sostenida.<sup>8, 14</sup>

En el caso de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica todavía no se ha logrado demostrar una relación entre la localización de la lesión y su pronóstico o manejo; el cual depende más del fenotipo del paciente. Si se identifica una mutación patogénica, se debería extender el tamizaje a los familiares. Sin embargo, si el familiar es positivo para la mutación, se puede sopesar la posibilidad de iniciar  $\beta$  bloqueadores o flecainida en pacientes jóvenes. Se debe limitar el ejercicio de modera-alta intensidad así como situaciones estresantes en estos pacientes. Los  $\beta$  bloqueadores se recomiendan para aquellos pacientes sintomáticos. La implantación del DAI al igual que para el síndrome de QT largo se basará en la clínica y no en la mutación del paciente, sin embargo se debe recordar que los elementos que desencadenan la taquicardia son muy frecuentes y pueden provocar descargas repetitivas en estos pacientes. Se recomienda el DAI en aquellos sobrevivientes de paro cardíaco, síncope recurrente o TV pese a tratamiento óptimo con  $\beta$  bloqueadores. Se desconoce el riesgo absoluto de muerte súbita en portadores de la mutación.<sup>8, 14</sup>

Para el síndrome de Brugada encontrar una mutación no afecta el pronóstico del paciente. Sin embargo, si la mutación es positiva, sí es indicativo de un alto riesgo de presentar la clínica, y por ende se debería estudiar a los familiares. Ya que de presentar también la mutación, es importante la vigilancia, especialmente si desarrollan síntomas, así como evitar ciertos medicamentos que puedan inducir o agravar la elevación del ST. El DAI se recomienda para aquellos que hayan sobrevivido a paro cardíaco y/o que tengan evidencia de TV sostenida. La quinidina también es una alternativa para aquellos que tengan contraindicación o no deseen colocarse DAI. El riesgo de un evento no está asociado al ejercicio como en LQT1 o de TVPC.<sup>8, 14</sup>

Las guías de la ACC/AHA del 2015 consideran que aquellos pacientes que sean positivos para la mutación (LQTS, SQTS, BrS, CPVT) pero no presenten el fenotipo (incluidos atletas), pueden realizar cualquier deporte competitivo siempre que se tomen las siguientes recomendaciones: evitar medicamentos que prolonguen el QT e inicien tratamiento si presentan anomalías electrocardiográficas en paciente con LQTS; evitar medicamentos exacerbantes en BrS; evitar la hipertermia sea por fiebre o debido al entrenamiento en LQTS y BrS; control de electrolitos y prevención de la deshidratación en todos los atletas.<sup>8, 14</sup> En SQTL y SBr tiene mayor validez el EKG y riesgo de arritmia así como los modificadores ambientales (electrolitos).<sup>11</sup> Para pacientes asintomáticos y con CPVT no se aconsejan los deportes de moderada-alta intensidad o si se producen extrasístoles ventriculares en bigeminismo inducidas por ejercicio.<sup>9</sup>

Otras recomendaciones generales para los familiares de primer grado de la víctima de muerte súbita indeterminada según el consenso de HRS–EHRA son: análisis general de sangre, electrocardiograma en reposo de 12 derivaciones, prueba de esfuerzo y ecocardiograma; y debe ser prioritario en aquellos que sean portadores de la mutación y presenten historia de palpitaciones, síncope o arritmias (Clase I). Como se indicó anteriormente, la mayoría de estas enfermedades son autosómicas dominantes, y por ende es de vital importancia brindar consejería genética y buscar consanguinidad entre los familiares del fallecido.<sup>14</sup> En el caso de tenerse un resultado positivo, y no realizarles un tamizaje a los familiares ni informales sobre las posibles implicaciones, podría dejar en riesgo y desprotegida a la mitad de los parientes de primer grado.<sup>12</sup>



## Desventajas

Entre los retos más importantes para el screening genético radican el costo del estudio, así como la ausencia de protocolos de procesamientos estandarizados, la complejidad experimental asociada al procesamiento de las muestras y el análisis de los datos. Además el rango de eficacia de los estudios moleculares es amplia, desde 20-80% dependiendo del síndrome, y no son 100% sensibles.<sup>1</sup>

Sin embargo, el mayor reto se encuentra en la interpretación de variables genéticas con significancia desconocida o variantes en genes menos comunes, lo que podría dificultar el diagnóstico y no ser útil para la estratificación de riesgo, al no correlacionar específicamente el genotipo con el fenotipo del paciente. Y por ende el mapeo genético no debería guiar el manejo terapéutico. Se debe tener en consideración el hecho que ser portador de una mutación no implica enfermedad, y que el fenotipo varía según la penetrancia de la misma. Por otro lado, se pueden tener falsos negativos en pacientes que presentan la clínica, ya sea porque la mutación se encuentra en un gen distinto a los normalmente conocidos, o se encuentra fuera de la región genómica que normalmente evalúa el test. Igualmente se pueden presentar falsos positivos, lo que podría implicar implementar estrategias innecesarias.<sup>5, 10, 12</sup>

## Conclusión

Con el avance de la tecnología, la implementación del mapeo genético en aquellos casos donde se presenta una muerte súbita de causa indeterminada, ha evidenciado la incidencia de las canalopatías en estas situaciones. Esto con la finalidad no solo de determinar la causa de muerte, sino de prevenir este tipo de eventos en aquellos familiares que sean portadores de la mutación. Sin embargo, la mayoría de síndromes se deben a mutaciones en genes diferentes, y diversas mutaciones en un solo gen pueden originar distintos fenotipos, así como presentar una mutación no implica la expresión de la enfermedad. Así como se han identificado múltiples mutaciones que no se han asociado a patologías específicas. Por ende, el screening familiar se hará con el fin de determinar aquellos pacientes con alto riesgo de presentar el síndrome, pero el pronóstico y tratamiento se determinará por la historia clínica y examen físico.

## Bibliografía

- 1- Allague, C., Campuzano, O., Castillo, S., Coll, M., Iglesias, A., Brugada, R. (2013) Nuevas herramientas diagnósticas en la genética de la muerte súbita. *Rev Esp Cardiol Supl*, 13, 24-29.
- 2- Kaufenstein, S., Kiehne, N., Jenewein, T., Biel, S., Kopp, M., König, R. et al. (2013) Genetic analysis of sudden unexplained death: A multidisciplinary approach. *Forensic Sci Int*, 229, 122-127.
- 3- Semsarian, C & Hamilton, R. (2012) Key role of the molecular autopsy in sudden unexpected death. *Heart Rhythm*, 9, 145-150.
- 4- Prystowsky, E., Padanilam, B., Joshi, S., Fogel, R. (2012) Ventricular Arrhythmias in the Absence of Structural Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*, 59, 1733-1744.
- 5- Campuzano, O., Sánchez-Mollero, O., Allague, C., Coll, M., Mademont-Soler, I., Selga, E. et al. (2014) Post-mortem genetic analysis in juvenile cases of sudden cardiac death. *Forensic Sci Int*, 245, 30-37.



- 6- Tang, Y., Stahl-Herz, J., Sampson, B. (2014) Molecular diagnostics of cardiovascular diseases in sudden unexplained death. *Cardiovasc Pathol*, 23, 1-4.
- 7- Thiene, G., Carturan, E., Corrado, D., Basso, C. (2010) Prevention of sudden cardiac death in the young and in athletes: dream or reality? *Cardiovasc Pathol*, 19, 207-217.
- 9- Webster, G & Berul, C. (2013) An Update on Channelopathies From Mechanisms to Management. *Circulation*, 127, 126-140.
- 8- Hammond-Haley, M., Patel, R., Providência, R., Lambiase, P. (2016) Exercise restrictions for patients with inherited cardiac conditions: Current guidelines, challenges and limitations. *Int J Cardiol*, 209, 234-241.
- 10- Napolitano, C., Bloise, R., Monteforte, N., Priori, S. (2012) Sudden Cardiac Death and Genetic Ion Channelopathies: Long QT, Brugada, Short QT, Catecholaminergic Polymorphic, Ventricular Tachycardia, and Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circulation*, 125, 2027-2034.
- 11- Giudicessi, J & Ackerman, M. (2013) Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl Res*, 161, 1-14.
- 12- Schwartz, P., Ackerman, M., George, A., Wilde, A. (2013) Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies. *J Am Coll Cardiol*, 62, 169-180.
- 13- Abriel, H., Zaklyazminskaya, E. (2013) Cardiac channelopathies: Genetic and molecular mechanisms. *Gene*, 517, 1-11.
- 14- Priori, S., Wilde, A., Horie, M., Cho, Y., Behr, E., Berul, C. et al; HRS/EHRA/APHRS. (2013) Expert Consensus Statement on Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*, 10, 1932-1963.
- 15- Wang, D., Shah, K., Yon Um, S., Eng, L., Zhou, B., Lin, Y. et al. (2014) Cardiac channelopathy testing in 274 ethnically diverse sudden unexplained deaths. *Forensic Sci Int*, 237, 90-99.
- 16- Bennett, M., Sanatani, S., Chakrabarti, S., Deyell, M., Krahn, A. (2013) Assessment of Genetic Causes of Cardiac Arrest. *Can J Cardiol*, 29, 100-110
- 17- Perrin, M & Gollob, M. (2013) Genetics of Cardiac Electrical Disease. *Can J Cardiol*, 29, 89-99.