

## Puesta al día: Arritmias (III)

# Genética y arritmias: aplicaciones diagnósticas y pronósticas

Nicola Monteforte<sup>a</sup>, Carlo Napolitano<sup>a,b</sup> y Silvia G. Priori<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Medicina Molecolare, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavía, Italia

<sup>b</sup> Cardiovascular Genetics Program-Leon H. Charney Division of Cardiology, NYU Langone Medical Center, Nueva York, Estados Unidos

<sup>c</sup> Dipartimento di Scienze Ematologiche, Pneumologiche, Cardiovascolari e Chirurgiche, Università di Pavia, Pavía, Italia

Historia del artículo:

On-line el 14 de enero de 2012

Palabras clave:

Parada cardiaca

Arritmias

Genética

Canales iónicos

Keywords:

Cardiac arrest

Arrhythmias

Genetics

Ion channels

## RESUMEN

En este artículo de revisión se comentan las bases genéticas de la parada cardiaca, prestando especial atención a las canalopatías cardiacas y la miocardiopatía ventricular derecha. Revisamos el uso apropiado de las pruebas genéticas para pacientes en quienes se sospecha de arritmias cardiacas hereditarias, subrayando la importancia de la mayoría de las correlaciones genotipo-fenotipo para la estratificación del riesgo. El artículo presenta también las opiniones más recientes sobre los criterios diagnósticos y los diagramas de flujo para el tratamiento de los pacientes con enfermedades arritmogénicas hereditarias.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Genetics and Arrhythmias: Diagnostic and Prognostic Applications

## ABSTRACT

This review article discusses the genetic bases of cardiac arrest with a specific focus on cardiac channelopathies and right ventricular cardiomyopathy. We review the appropriate use of genetic testing in those patients suspected to have inherited cardiac arrhythmias, highlighting the importance of most genotype-phenotype correlations for risk stratification. The article also presents the most recent views on diagnostic criteria and flowcharts for treatment of patients with inherited arrhythmogenic diseases.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable

MSC: muerte súbita cardiaca

MVDA: miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica

SBr: síndrome de Brugada

SQTC: síndrome de QT corto

SQTL: síndrome de QT largo

TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

## INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, se ha descrito un número creciente de enfermedades arritmogénicas hereditarias, y se han atribuido varios casos de arritmias inexplicadas en individuos jóvenes a trastornos heredables bien definidos. La identificación de mutaciones en los genes que causan estas enfermedades ha facilitado un conocimiento progresivo de su fisiopatología<sup>1,2</sup> y ha proporcionado al clínico nuevos instrumentos para la estratificación del riesgo y el tratamiento basados en la genética<sup>3</sup>. El análisis genético ha pasado

a ser un instrumento importante para identificar el sustrato molecular en los pacientes afectados por una enfermedad arritmogénica hereditaria o en los que se sospecha su presencia.

A pesar de la heterogeneidad de los sustratos y de la expresividad clínica, las pruebas genéticas tienen repercusiones directas en la práctica clínica: permiten al médico establecer/perfeccionar el diagnóstico incluso en portadores silentes, y en algunas enfermedades la identificación de una mutación tiene consecuencias importantes para la estratificación del riesgo y el tratamiento de los pacientes<sup>3</sup>. En la presentación general que sigue se aborda el papel de las pruebas genéticas para cada una de las enfermedades arritmogénicas hereditarias epidemiológicamente relevantes: síndrome de QT largo (SQTL), síndrome de Brugada (SBr), síndrome de QT corto (SQTC), taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) y miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica (MVDA).

## SÍNDROME DE QT LARGO

El SQTL se caracteriza por una prolongación excesiva de la repolarización ventricular y un aumento del riesgo de taquiarritmias ventriculares malignas en pacientes con un corazón morfológicamente indemne<sup>4</sup>. La prevalencia estimada es de entre 1:2.500 y 1:5.000. Sin embargo, dado que probablemente hasta dos tercios de los pacientes no están identificados y que un 10-35% tiene un intervalo QT corregido (QTc) normal, es probable que la

\* Autor para correspondencia: Medicina Molecolare, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Via Maugeri 10/10A, 27100 Pavía, Italia.

Correo electrónico: [silvia.priori@fsm.it](mailto:silvia.priori@fsm.it) (S.G. Priori).

prevalencia real sea más alta<sup>5,6</sup>. La media de edad de inicio de los síntomas (síncope o muerte súbita) es de 12 años y un inicio más temprano se asocia generalmente a una evolución más grave<sup>7</sup>.

El síncope (debido a una taquicardia ventricular [TV] polimórfica autolimitada) y la parada cardíaca, a menudo desencadenada por una activación adrenérgica aguda, son las manifestaciones características. Cuando se ha establecido el diagnóstico, se hace posible la prevención de los episodios arrítmicos con peligro para la vida. El tratamiento antiadrenérgico (bloqueadores beta) y el empleo de desfibrilador automático implantable (DAI) constituyen la esencia del tratamiento del SQTL. El uso apropiado de este arsenal terapéutico u otros tratamientos adicionales, como las terapias génicas específicas y la simpatectomía izquierda en casos seleccionados, con frecuencia resulta eficaz para reducir el riesgo de muerte. En el electrocardiograma (ECG) de superficie, se puede observar una duración del intervalo QTc que supera los valores normales (es decir, intervalos QT > 440 ms en los varones y > 460 ms en las mujeres)<sup>8</sup>.

### Análisis genético en el síndrome de QT largo

En la mayoría de los casos, el SQTL se transmite como una enfermedad autosómica dominante, el síndrome de Romano-Ward. La forma autosómica recesiva, denominada síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, se caracteriza por la coexistencia de prolongación del QT y sordera congénita.

Los primeros tres genes del SQTL identificados por el grupo de Keating fueron el *KCNQ1*, que codifica la proteína que facilita la corriente de potasio  $I_{Ks}$ ; el *KCNH2*, que codifica el canal de la corriente de repolarización de potasio  $I_{Kr}$ , y el *SCN5A*, que codifica la subunidad  $\alpha$  del canal de sodio que facilita la corriente de despolarización de sodio  $I_{Na}$ <sup>8</sup>.

En los últimos 15 años, se han descubierto en los pacientes con SQTL mutaciones en otros genes que codifican subunidades de diversos canales iónicos, así como mutaciones en genes que codifican proteínas reguladoras de los canales iónicos. Hasta el momento se han publicado 13 variantes diferentes del SQTL (tabla 1).

Los genes del SQTL afectan a las corrientes iónicas, bien directamente (mutaciones de canales iónicos), bien indirectamente (chaperonas u otros moduladores)<sup>9</sup>. Dos de las variantes, LQT7 y LQT8, se caracterizan por la presencia de un fenotipo extracardiaco que da lugar a dos síndromes claramente diferenciados. La LQT7 (síndrome de Andersen), causada por mutaciones en el gen *KCNJ2*, es una variante muy poco frecuente (< 1%) e

incluye parálisis periódica y manifestaciones dismórficas. El ECG se caracteriza por la presencia de ondas U marcadas y arritmias ventriculares como la TV bidireccional<sup>10</sup>. La LQT8 (síndrome de Timothy)<sup>11</sup> está causada por mutaciones de ganancia de función en el gen *CACNA1c* que codifica el canal del calcio dependiente de voltaje de tipo L. Es interesante señalar que más del 90% de los pacientes afectados por la variante LQT8 son portadores de las mismas mutaciones G406R; esto difiere de lo que se observa en la otra variante genética del SQTL, que se caracteriza por la extrema heterogeneidad de diferentes mutaciones. Los pacientes con síndrome de Timothy presentan una prolongación marcada del intervalo QT asociada a un fenotipo complejo que incluye sindactilia, bloqueo auriculoventricular, cardiopatías congénitas, autismo, trastornos del desarrollo y reducción de la respuesta inmunitaria.

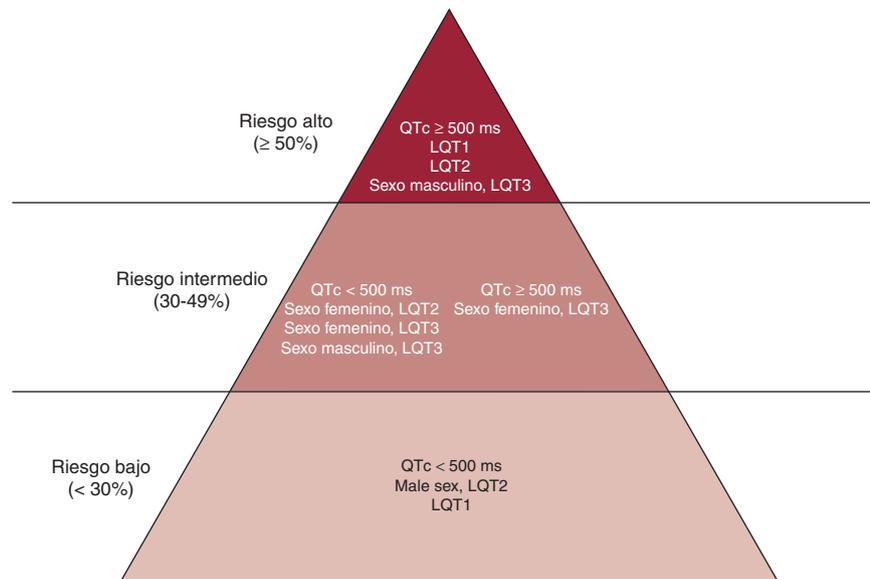
Se identificó un defecto genético en un 60-72% de los pacientes con SQTL<sup>12</sup>, y más del 90% de los pacientes en quienes se ha determinado el genotipo corresponden a las primeras tres variantes (LQT1, LQT2 y LQT3). Por lo tanto, actualmente no está indicado el examen de detección aplicado de forma amplia. El análisis de los signos del ECG, junto con los antecedentes personales y familiares, puede ser útil para orientar el enfoque de uso de la prueba<sup>13</sup>. Es de destacar que la probabilidad de un genotipo positivo es máxima (hasta un 72%) cuando la determinación se realiza en individuos con la máxima probabilidad fenotípica de tener el síndrome<sup>14</sup>, lo que refuerza el papel de la correlación fenotípica para orientar las decisiones racionales en cuanto a las determinaciones del genotipo.

El examen de detección de *ANK2*, *KCNJ2* y *CACNA1c* sólo está indicado en presencia de fenotipos específicos que apunten a la alteración de esos genes. El genotipo tiene una repercusión clínica directa en el SQTL: se han descrito diferencias específicas según el gen en cuanto a la morfología de los complejos de ondas ST-T, los desencadenantes de los episodios cardíacos<sup>15</sup> y el riesgo de estos episodios<sup>7,16,17</sup>. Los estudios de genotipo-fenotipo han aportado información importante sobre el efecto de la localización, el tipo de codificación y la función biofísica de las mutaciones de los canales sobre las manifestaciones fenotípicas y el curso clínico de los pacientes con SQTL<sup>18</sup>. Según estas observaciones, hay consenso respecto a que los genotipos LQT2 y LQT3 muestran peor pronóstico y una respuesta relativamente mala al tratamiento con bloqueadores beta. Por lo que respecta al tratamiento de los pacientes en quienes se ha determinado el genotipo, el tratamiento con bloqueadores beta se ha asociado a una reducción significativa de la tasa de episodios cardíacos en los pacientes con mutaciones de LQT1 y LQT2, pero no ha habido ninguna reducción evidente en

**Tabla 1**

Genes asociados al síndrome de QT largo

Fenotipo	Variante	Gen	Proteína	Defecto funcional
Síndrome de QT largo	LQT1	<i>KCNQ1</i>	KvLQT1 (subunidad alfa del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT2	<i>KCNH2</i>	HERG (subunidad alfa del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT3	<i>SCN5A</i>	Nav1.5 (subunidad alfa del canal de sodio)	Ganancia de función
	LQT4	<i>ANK2</i>	Ankirina B, proteína de anclaje	Pérdida de función
	LQT5	<i>KCNE1</i>	MinK (subunidad beta del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT6	<i>KCNE2</i>	MiRP (subunidad beta del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT7, síndrome de Andersen	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1 (subunidad alfa del canal de potasio)	Pérdida de función
	LQT8, síndrome de Timothy	<i>CACNA1c</i>	Cav1.2 (subunidad alfa del canal de calcio tipo L)	Ganancia de función
	LQT9	<i>CAV3</i>	Gen de caveolina cardíaca	Ganancia de función
	LQT10	<i>SCN4B</i>	Subunidad $\beta_4$ del canal de sodio	Ganancia de función
	LQT11	<i>AKAP9</i>	Proteína de anclaje de cinasa A	Reducción de la corriente $I_{Ks}$
	LQT12	<i>SNTA1</i>	Sintrofina	Aumento de corriente de sodio
	LQT13	<i>KCNJ5</i>	Subunidad Kir 3.4 de canal $I_{KACh}$	Pérdida de función



**Figura 1.** Estratificación del riesgo en el síndrome de QT largo, según la duración del intervalo QTc, el genotipo y el sexo. QTc: QT corregido. Reproducido con permiso de Priori et al<sup>7</sup>.

los que presentan mutaciones de LQT3<sup>19</sup>. Se puede considerar la implantación de un DAI para la prevención primaria de la parada cardíaca súbita en pacientes con estas variantes del SQT cuando se asocian a un QTc > 500 ms e inicio temprano de episodios cardíacos (edad < 7 años). Podemos concluir que el locus de la mutación causal afecta al curso clínico del SQT y, junto con el sexo, modula los efectos del QTc en las manifestaciones clínicas. Partiendo de estos datos, nuestro grupo propuso un enfoque para la estratificación del riesgo basada en estas variables (fig. 1).

En esta breve revisión es fácil observar que la determinación del genotipo puede tener una repercusión clínica importante en el plan de asistencia de los pacientes con SQT y, de hecho, está en disposición de pasar ya a un primer plano.

### Influencia del genotipo en el tratamiento clínico del síndrome de QT largo

Aunque la heterogeneidad genética en el SQT es considerable, hay tres genes que intervienen de manera principal y explican más del 90% de los casos de SQT: *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2) y *SCN5A* (LQT3). Estas tres variantes genéticas del SQT de mayor prevalencia presentan diferencias en sus manifestaciones, indicadores de riesgo y respuesta al tratamiento. Gracias a estos descubrimientos, el genotipo ha pasado a formar parte del esquema de estratificación del riesgo de los pacientes con SQT.

Las primeras correlaciones genotipo-fenotipo observadas en el SQT apuntaban a que los pacientes con LQT1 presentan la mayor parte de los síntomas durante las actividades deportivas, en especial la natación, mientras que los individuos con LQT3 tienen mayor riesgo de arritmias durante el sueño o en reposo y los pacientes con LQT2 sufren episodios asociados al ruido intenso<sup>15</sup>. Se puso claramente de manifiesto que, junto con el sexo y la duración del intervalo QT, el genotipo es un factor determinante del riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC) y la respuesta al tratamiento<sup>7,16</sup>. Tal como se muestra en la figura 1, las mujeres con LQT2 y los varones con LQT3 que presentan un intervalo QT > 500 ms se encuentran en la categoría de mayor riesgo, con independencia de otros factores<sup>7</sup>. De manera análoga, mientras que los pacientes con LQT1 tienden a presentar una respuesta

óptima a los bloqueadores beta, los pacientes con LQT2 o LQT3 sufren recurrencias a pesar de emplearlos a dosis plenas<sup>16</sup>. Basándose en estos datos y en la opinión de expertos, las guías del American College of Cardiology/American Heart Association/Sociedad Europea de Cardiología 2006 para la prevención de la MSC<sup>20</sup> indican que la presencia de un intervalo QTc > 500 ms en LQT2 y LQT3 abre la posibilidad de implantación de un DAI profiláctico (fig. 1). Es interesante que, partiendo de la evidencia de que la variante LQT3 está causada por un exceso de la corriente de entrada de sodio, se propusiera que la mexiletina podía ejercer un efecto antiarrítmico en los pacientes con LQT3 al reducir la duración del intervalo QTc a través de un efecto de bloqueo del canal de sodio<sup>21</sup>.

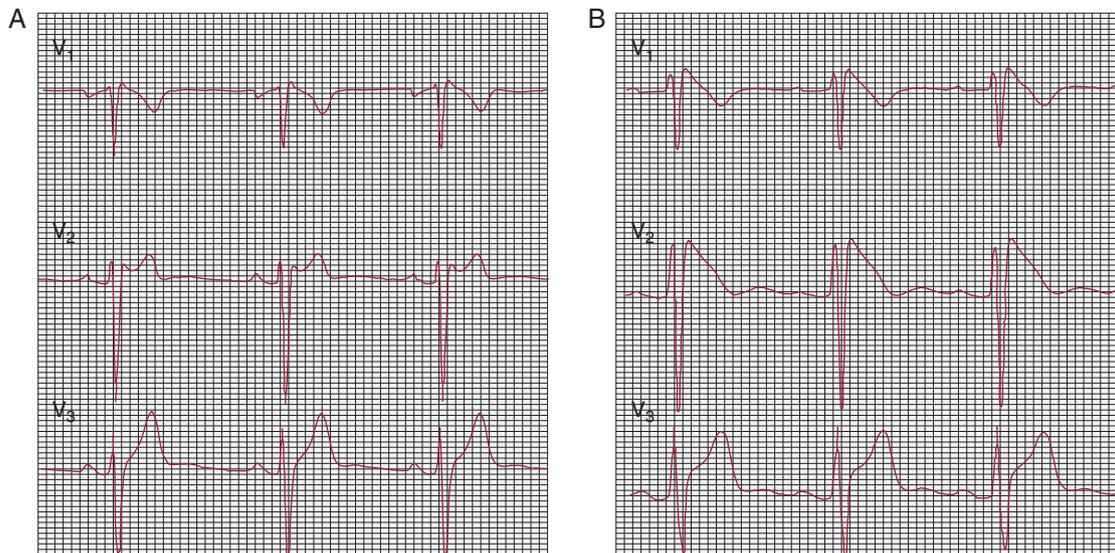
Recientemente se ha obtenido evidencia clínica de que la respuesta clínica a la mexiletina se ve influida por el tipo de mutación y que a menudo la mexiletina podría ser ineficaz<sup>22</sup> o incluso nociva<sup>23</sup>.

### SÍNDROME DE BRUGADA

El SBr es una enfermedad arritmogénica hereditaria, caracterizada por un patrón electrocardiográfico específico, con elevación del segmento ST en las derivaciones V<sub>1</sub> a V<sub>3</sub> y un bloqueo de rama derecha del haz, completo o incompleto, en ausencia de cardiopatía estructural<sup>24</sup>.

Sólo un patrón concreto del segmento ST se considera diagnóstico: la elevación en V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> y V<sub>3</sub> con morfología convexa (*coved*) de al menos 2 mm, el denominado ECG de tipo I (fig. 2B). Este patrón diagnóstico puede ser intermitente. Con bastante frecuencia, el ECG de presentación indica un posible SBr (elevación del segmento ST de tipo «silla de montar» [*saddle-back*]) (fig. 2A). La administración intravenosa de un solo bolo de un bloqueador del canal del sodio (procainamida, flecainida o ajmalina) puede ocasionar la conversión de un patrón oculto o no diagnóstico a un patrón de tipo I *coved*<sup>25,26</sup> (fig. 2).

La prevalencia mundial estimada es de un 0,10%<sup>27</sup>, y es posible que sea superior en áreas endémicas del sudeste asiático<sup>28</sup>. La mayoría de los pacientes con diagnóstico clínico son varones, aunque todavía no se conoce cómo el sexo modula la manifestación de la enfermedad<sup>24,25,29</sup>.



**Figura 2.** Prueba de flecainida en un paciente en el que se sospecha un síndrome de Brugada. A: electrocardiograma basal (tipo 2). B: flecainida 2 mg/kg; patrón diagnóstico (tipo 1).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes del SBr son el síncope o la MSC causados por taquiarritmias ventriculares que se producen sobre todo durante el sueño o en reposo; otros desencadenantes arrítmicos podrían ser la fiebre o las comidas abundantes. También hay arritmias supraventriculares como la fibrilación auricular en un 15-20% de los pacientes con diagnóstico de SBr<sup>30</sup>. El bloqueo auriculoventricular y los retrasos de la conducción intraventricular forman parte del fenotipo del SBr<sup>31</sup>. Por extensión, la presencia de potenciales tardíos debe considerarse un indicador clínico de la enfermedad, puesto que se dan en un 50% de los pacientes con afección clínica.

Hasta el momento ningún tratamiento médico ha resultado eficaz para prevenir las arritmias y la muerte súbita en el SBr; la implantación de un DAI es el único tratamiento disponible<sup>32</sup>. La infusión de isoproterenol es útil para el control agudo de las tormentas arrítmicas. El único fármaco que se ha utilizado hasta ahora con cierto éxito es la quinidina<sup>33</sup>; su uso se puede considerar para el tratamiento adyuvante en casos de arritmias recurrentes y descargas frecuentes del DAI. Lamentablemente, el tratamiento a largo plazo con quinidina se asocia a un porcentaje de abandonos importante a causa de sus efectos secundarios gastrointestinales.

Por lo tanto, es crucial la estratificación del riesgo para seleccionar a los pacientes de alto riesgo en quienes es probable que se obtenga un beneficio con un DAI. Hay acuerdo general respecto a que los antecedentes de síncope en presencia de un patrón de ECG de tipo I identifican a los pacientes con mayor riesgo de MSC<sup>32</sup>. Cuando mediante provocación farmacológica se produce un ECG de tipo I que nunca se produce espontáneamente, el riesgo arrítmico es inferior<sup>32</sup>.

Lamentablemente, un porcentaje elevado de los pacientes con diagnóstico de SBr se encuentran en la categoría de riesgo intermedio, puesto que están asintomáticos y pueden presentar un patrón de tipo I de forma espontánea. En consecuencia, los clínicos y los científicos se enfrentan al reto de identificar nuevos marcadores que permitan estratificar mejor el riesgo arrítmico en ese grupo y así seleccionar a los pacientes en los que debe implantarse un DAI. Aunque se propuso la estimulación eléctrica programada como medida para la estratificación del riesgo, se están acumulando evidencias en contra de su utilidad clínica<sup>32,34-36</sup>; los antecedentes familiares de muerte súbita o la presencia de una

mutación genética no influyen en el riesgo arrítmico. Datos recientes indican que la presencia de una fragmentación del QRS puede estar correlacionada con peor pronóstico<sup>36,37</sup>.

### Análisis genético en el síndrome de Brugada

La enfermedad se transmite en forma de rasgo autosómico dominante. El componente genético del síndrome se atribuye a las mutaciones de 10 genes diferentes (tabla 2). El primer gen relacionado con el SBr se descubrió en 1998 y es el *SCN5A*, que codifica el canal del sodio cardíaco; se trata del mismo gen que está ligado al LQT3. A día de hoy, la mayor parte de los pacientes en quienes se ha determinado el genotipo son portadores de una mutación en ese gen<sup>38</sup>.

Está claro que la corriente de sodio desempeña un papel importante en la patogenia del SBr, tal como indica el hecho de que otros tres genes involucrados en la enfermedad (*GPD1-L*, *SCN1B* y *SCN3B*) influyan en la corriente  $I_{Na}$ <sup>39-41</sup>.

Recientemente, se ha relacionado con el fenotipo del SBr a los genes *CACNA1c* y *CACNB2*, que codifican las subunidades alfa y beta del canal del calcio cardíaco. Las mutaciones de pérdida de función de estos genes se han relacionado con la enfermedad<sup>42</sup>. Los primeros pacientes con SBr descritos en la literatura como portadores de mutaciones de los genes *CACNA1c* y *CACNB2* presentaban un fenotipo bien definido que combinaba un intervalo QT corto con un patrón de ECG de SBr tipo I. Así pues, es importante evaluar con exactitud la presencia de un intervalo QT corto y/o un patrón de ECG de SBr como parte de un único fenotipo, con objeto de abordar mejor el empleo de pruebas de detección genéticas en esos pacientes.

Dado que no se conoce la prevalencia comparativa de mutaciones en los demás genes relacionados con el SBr (y es probable que sea muy baja), el examen de detección sistemática de estos genes, con la excepción del *SCN5A*, tiene una utilidad diagnóstica incierta. Además, es probable que la heterogeneidad genética del SBr sea aún mayor, ya que la detección sistemática de mutaciones en los genes conocidos permite identificar una mutación en el 25-30% de los pacientes clínicamente afectados. En consecuencia, el examen genético de detección sistemática es útil para confirmar el diagnóstico clínico y permite la identificación de portadores génicos silentes, pero a diferencia de lo que ocurre en

**Tabla 2**

Genes asociados a enfermedades arritmogénicas hereditarias

Fenotipo	Variante	Gen	Proteína	Defecto funcional
Síndrome de Brugada	BrS1	SCN5A	Subunidad alfa del canal de sodio cardiaco (Nav1.5)	Pérdida de función
	BrS2	GPD1-L	Glicerol-6-fosfato-deshidrogenasa	Pérdida de función
	BrS3	CACNA1c	Subunidad alfa del canal de calcio tipo L (Cav1.2)	Pérdida de función
	BrS4	CACNB2	Subunidad $\beta_2$ del canal de calcio tipo L	Pérdida de función
	BrS5	SCN1B	Subunidad $\beta_1$ del canal de sodio cardiaco	Pérdida de función
	BrS6	KCNE3	Subunidad beta de corriente de salida transitoria	Ganancia de función
	BrS7	SCN3B	Subunidad $\beta_3$ del canal de sodio cardiaco	Pérdida de función
	BrS8	MOG1	Transporte nucleocitoplásmico y microtubular	Pérdida de función
	BrS9	KCNE5	Subunidad beta de corriente de salida transitoria	Ganancia de función
	BrS10	KCND3	Canal de potasio $I_{To}$ (Kv4.3)	Ganancia de función
Síndrome de QT corto	SQTS1	KCNH2	Subunidad alfa del canal de potasio $I_{Kr}$ (HERG)	Ganancia de función
	SQTS2	KCNQ1	Subunidad alfa del canal de potasio $I_{Ks}$ (KvLQT1)	Ganancia de función
	SQTS3	KCNJ2	Canal de potasio $I_{K1}$ (Kir2.1)	Ganancia de función
	SQTS4	CACNA1c	Subunidad alfa del canal de calcio tipo L (Cav1.2)	Pérdida de función
	SQTS5	CACNB2	Subunidad $\beta_2$ del canal de calcio tipo L	Pérdida de función
	SQTS6	CACNA2D1	Subunidad $\delta_1$ de canal de calcio tipo L	Pérdida de función
TV catecolaminérgica	CPVT1	RyR2	Receptor de rianodina cardiaca (RyR2)	Liberación diastólica de calcio
	CPVT2	CASQ2	Calsequestrina cardiaca (CASQ2)	Liberación diastólica de calcio

TV: taquicardia ventricular.

el SQTL, hasta el momento no hay evidencia de que los resultados de las pruebas genéticas influyan en el tratamiento clínico o la estratificación del riesgo en el SBr<sup>32</sup>.

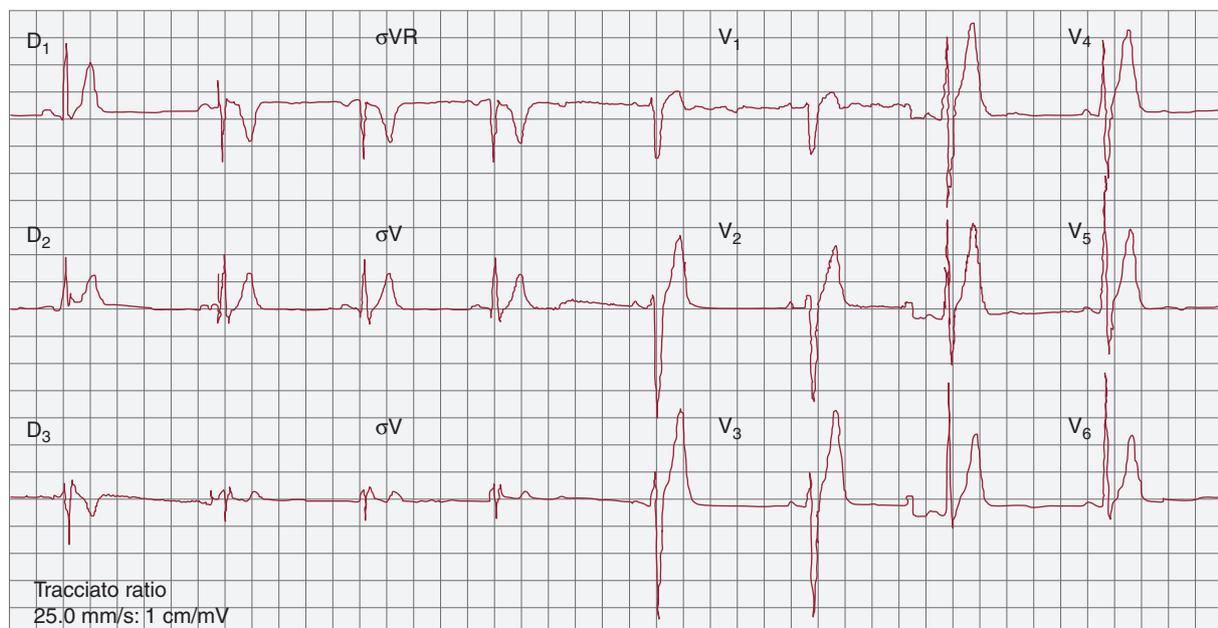
### SÍNDROME DE QT CORTO

En 2000, Gussak et al<sup>43</sup> identificaron una nueva enfermedad arritmogénica, caracterizada por un intervalo QT más corto de lo normal ( $< 350$  ms) (fig. 3), arritmias ventriculares y auriculares y MSC. Teniendo en cuenta que sólo se ha descrito un pequeño número de pacientes con SQTC, parece que la MSC como primera manifestación no es infrecuente. Los intentos preliminares de estratificación del riesgo no han tenido éxito<sup>44</sup> debido al bajo

número de pacientes, y la implantación de un DAI es el tratamiento principal. Al prolongar el intervalo QT, el tratamiento con hidroquinidina parece ser eficaz para prevenir la inducción de la taquiarritmia ventricular y los episodios arrítmicos durante el seguimiento a largo plazo<sup>45</sup>.

Se han observado mutaciones en los genes *KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNA1c* y *CACNB2* en individuos con diagnóstico de SQTC<sup>42,46-48</sup>. Sin embargo, actualmente sólo se realiza la caracterización genética en una minoría de los pacientes.

Según datos recientes<sup>49</sup>, en aproximadamente un 20% de los pacientes con QT corto se determina con éxito el genotipo; por consiguiente, el valor de las pruebas genéticas en este síndrome es limitado y su uso no tiene consecuencias pronósticas. Los datos obtenidos en una pequeña cohorte de pacientes indican que los



**Figura 3.** Electrocardiograma basal en un paciente con síndrome de QT corto (QT/QTc, 300/300 ms).

portadores de mutaciones del gen *KCNH2* pueden presentar un intervalo QT más corto<sup>49</sup>. La estratificación del riesgo y el tratamiento del SQTC aún están mal definidos.

### TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) es un trastorno del manejo intracelular del calcio<sup>50</sup>. La prevalencia estimada es de 1:7.000-1:10.000. Es una de las enfermedades arritmogénicas hereditarias más letales, con una evolución natural en la que hasta un 30% de los pacientes sufren una MSC antes de los 40 años si no se emplea tratamiento antiadrenérgico<sup>51,52</sup>. La enfermedad se manifiesta por arritmias de mecanismo adrenérgico, con peligro para la vida pues causan síncope o parada cardíaca, que se inician en la edad pediátrica. El ECG de superficie es anodino; en consecuencia, el diagnóstico se basa principalmente en los síntomas y la detección de arritmias inducidas por el estrés durante una prueba de esfuerzo o un registro Holter. Los pacientes presentan también arritmias supraventriculares, principalmente con salvas de taquicardia supraventricular o de fibrilación auricular que se solapan con extrasístoles ventriculares y TV. Durante la prueba de esfuerzo, es muy frecuente que los pacientes presenten un aumento progresivo de la complejidad de la arritmia hasta la aparición de una TV. La TV bidireccional es casi diagnóstica de la enfermedad: se caracteriza por una rotación de los complejos QRS en 180° de un latido a otro (fig. 4). Algunos pacientes no presentan TV bidireccional y durante el ejercicio sufren TV polimórfica<sup>51,52</sup>.

Siempre que se establece el diagnóstico de TVPC, se debe administrar bloqueadores beta<sup>20</sup>. Aunque esto aporta protección a la mayoría de los pacientes, aproximadamente un 30% sufre al menos un episodio arritmico durante el tratamiento<sup>51,53,54</sup>. Más recientemente, Watanabe et al<sup>55</sup> han descrito la supresión de las arritmias en 2 pacientes con TVPC al tratarlos con flecainida oral. Aun cuando son necesarios datos de series más amplias antes de proponer el empleo de la flecainida como tratamiento médico en la

TVPC, estos resultados son alentadores y justifican un examen más detallado.

### Análisis genético en la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Los estudios realizados para identificar la base molecular de la TVPC llevaron a identificar en los individuos afectados mutaciones en dos genes que codifican proteínas del retículo sarcoplásmico: el receptor de rianodina (*RyR2*) y la calsecuestrina cardíaca (*CASQ2*), asociadas respectivamente a una forma autosómica dominante y una forma autosómica recesiva de TVPC<sup>56,57</sup>.

Se ha demostrado que las mutaciones de los genes *RyR2* y *CASQ2* dan lugar a un aumento de la liberación de calcio procedente del retículo sarcoplásmico y fomentan la aparición de arritmias desencadenadas.

Alrededor del 70% de los pacientes en quienes se determina el genotipo son portadores de una mutación en el gen *RyR2*<sup>51</sup>, mientras que la prevalencia de las mutaciones del *CASQ2* es baja (aproximadamente un 7% en nuestra cohorte)<sup>58</sup>. El análisis genético tiene complicaciones logísticas derivadas del hecho de que el *RyR2* es uno de los genes más grandes del genoma humano y el tiempo necesario para la determinación del genotipo es largo.

Un método coherente de detección de *RyR2/CASQ2* debe incluir otras dos observaciones importantes: en primer lugar, un 20% de los portadores de mutaciones no presentan manifestaciones fenotípicas (penetración incompleta); en segundo lugar, la parada cardíaca súbita puede ser la forma de presentación clínica inicial de la enfermedad en hasta un 62% de los casos<sup>58</sup>. En consecuencia, la TVPC puede considerarse una causa de fibrilación ventricular idiopática mediada por mecanismos adrenérgicos, lo cual justifica la realización de pruebas genéticas en esos casos.

Existen descripciones testimoniales que indican que las mutaciones del *KCNJ2* (*LQT7*) pueden causar un fenotipo de TVPC<sup>59</sup>. Este punto es de especial importancia en relación con los pacientes negativos para *RyR2* y *CASQ2*, ya que las mutaciones del *KCNJ2* suelen asociarse a un pronóstico benigno y la muerte súbita se considera un fenómeno excepcional en estos casos<sup>10</sup>. Así pues, el



Figura 4. Taquicardia ventricular bidireccional durante una prueba de esfuerzo en un paciente con taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

**Tabla 3**  
Indicaciones para las pruebas genéticas

Enfermedad	Diagnóstico confirmado/sintomáticos	Asintomáticos	Familiares
SQTL	Recomendado: <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> y <i>SCN5A</i>	Recomendado QT > 500 (480 Ped); en los demás casos puede estar indicado	Recomendado
TVPC	Recomendado	Recomendado	Recomendado
SBr	Puede ser útil	No indicado si es de tipo 2 o 3	Recomendado
SQTC	Puede considerarse	—	Recomendado
MVDA	Puede ser útil	Puede considerarse (1 criterio mayor o 2 criterios menores)	Recomendado

MVDA: miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica; SBr: síndrome de Brugada; SQTC: síndrome de QT corto; SQTL: síndrome de QT largo; TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

diagnóstico molecular puede aportar una perspectiva pronóstica importante en estos casos.

Es muy importante la evaluación genética temprana de todos los familiares de los casos detectados de TVPC, para el diagnóstico presintomático y el consejo adecuado respecto a la reproducción. Además, dado que los bloqueadores beta a menudo son un tratamiento eficaz, el diagnóstico genético de la TVPC tiene interés para la prevención de los episodios con peligro para la vida, puesto que mejora sustancialmente el pronóstico<sup>51</sup>, y está justificado que pase a ocupar un primer plano en el tratamiento.

### MIOCARDIOPATÍA VENTRICULAR DERECHA ARRITMOGÉNICA

La MVDA es un trastorno del desmosoma cardiaco, una proteína encargada de mantener la estabilidad estructural a través de la adhesión intercelular, regular la transcripción de los genes que intervienen en la adipogénesis y la apoptosis y mantener la conductividad eléctrica adecuada a través de la regulación de las uniones de hendidura y la homeostasis del calcio<sup>60</sup>. La prevalencia estimada de la enfermedad es de 1:5.000 y se cree que contribuye de manera importante a producir los casos de MSC de individuos jóvenes y deportistas en todo el mundo, con una tasa anual de mortalidad de un 2-4%<sup>61</sup>.

La MVDA, una enfermedad predominantemente autosómica dominante, se caracteriza por la degeneración miocárdica y la infiltración fibroadiposa de la pared libre del ventrículo derecho, la región subtricuspídea y el infundíbulo de salida. Se ha descrito también una variante autosómica recesiva muy poco frecuente (enfermedad de Naxos) caracterizada por una afección miocárdica característica, queratosis palmar y pelo lanoso<sup>62</sup>. La histopatología de la MVDA se caracteriza por la sustitución progresiva del tejido miocárdico por tejido fibroadiposo, predominantemente en el ventrículo derecho, pero que a menudo afecta también al izquierdo (hasta en un 25% de los casos), y que da lugar a una arritmia maligna de origen ventricular<sup>63</sup>.

### Análisis genético en la miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica

La mutación de los genes que codifican alguno de los cinco componentes principales del desmosoma puede conducir a una MVDA, pero los genes *PKP2* (que codifica la placofilina 2), *DSG2* (que codifica la desmogleína 2) y *DSP* (que codifica la desmoplaquina) albergan la mayor parte de las mutaciones identificadas: el 27, el 26 y el 11%, respectivamente<sup>64</sup>. En un análisis conjunto, se identifica una única mutación heterocigota en el 39,2% de los individuos con MVDA en los que se ha realizado un análisis de la secuencia completa de todos los genes del desmosoma<sup>65</sup>.

Según los criterios revisados de la MVDA de la *Task Force*<sup>66</sup>, la identificación de una mutación patógena es el criterio principal

para el diagnóstico y resalta la posible utilidad de las pruebas genéticas clínicas en el diagnóstico de la MVDA.

Posibilitar la realización de pruebas de detección en cascada en los familiares pasa a ser la cuestión principal, puesto que un diagnóstico positivo en un familiar modifica la probabilidad de la enfermedad en un individuo en quien se sospeche, lo que hace que pase de entre 1:2 a 1:1.000 y 1:5.000<sup>67</sup>. Así pues, puede recomendarse la determinación del genotipo en la MVDA para confirmar algunos casos iniciales seleccionados. Se debe examinar clínicamente a los familiares de primer grado mediante ECG de 12 derivaciones, ecocardiografía y resonancia magnética cardiaca. La determinación del genotipo no se ha desarrollado todavía lo suficiente para que pase a ocupar un lugar de primera línea.

Actualmente no hay una clara estratificación del riesgo que pueda derivarse del examen de la determinación del genotipo de la MVDA; la literatura reciente indica que los pacientes positivos para *PKP2* sufren síntomas y en ellos la arritmia aparece a edad más temprana, pero la determinación prospectiva de los episodios de activación del desfibrilador no mostraron una diferencia significativa respecto a los pacientes negativos para *PKP2*<sup>68</sup>.

### LIMITACIONES ACTUALES Y PAPEL DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

Debido al mayor uso de las pruebas genéticas, el consejo genético ha pasado a ser una parte fundamental del proceso. En algunos casos, los efectos beneficiosos obtenidos con la identificación de una mutación patógena pueden ser sustanciales; en otros, la misma identificación podría tener inconvenientes importantes<sup>69</sup>. El diagnóstico, la prevención, el riesgo de episodios y la respuesta al tratamiento se ven influidos por el genotipo, aun cuando su papel clínico es esencialmente específico para cada enfermedad.

La determinación del genotipo puede no ser apropiada en todos los casos de enfermedad arritmogénica hereditaria, y la decisión de ofrecer o no el análisis debe tomarse en el contexto de cada familia y con su colaboración. Además, la identificación de un número considerable de genes menores que explican pocos casos incrementa la incertidumbre existente en la interpretación. El reciente documento de consenso publicado conjuntamente por la *Heart Rhythm Society* y la *European Heart Rhythm Association* ha delimitado claramente los pros y los contras de las pruebas genéticas para cada uno de los trastornos hereditarios<sup>70,71</sup>. El documento plantea también el concepto interesante de «genes clave» para referirse a los genes que hay que incluir en una prueba de detección «ideal» de cada trastorno para maximizar la posibilidad de obtener resultados clínicamente útiles y minimizar el riesgo de identificar variantes de trascendencia desconocida, que pueden comportar problemas importantes de interpretación de los resultados de las pruebas genéticas. En la *tabla 3* se resumen las indicaciones de las pruebas genéticas para los trastornos arritmogénicos hereditarios descritos en este artículo y señalados en el documento de consenso.

## CONCLUSIONES

Durante los últimos 20 años, hemos asistido a un avance increíble en la apreciación del papel de la genética en las arritmias cardíacas. Actualmente disponemos de información cada vez más amplia que plantea nuevos retos y exige mayor interacción entre cardiólogos y especialistas en ciencias básicas. Una vez descubierta una mutación genética, es importante integrar los estudios de laboratorio y los clínicos para determinar su posible efecto nocivo y definir la mejor estrategia para los portadores de la mutación.

La capacidad del equipo de asistencia de determinar la probabilidad de la enfermedad previa a la prueba determina el uso apropiado de la tecnología. En general, estas observaciones resaltan el concepto de que la investigación futura orientada al uso de la información genética para el manejo clínico y terapéutico de los pacientes con una enfermedad arritmogénica hereditaria podría incluir la necesidad de una caracterización funcional, para poder proporcionar una asistencia sanitaria individualizada y específica para el paciente. Nosotros respaldamos la opinión de que la utilidad práctica del análisis genético es diferente en cada trastorno arritmogénico hereditario; está directamente relacionado con el enfoque multidisciplinario en que el cardiólogo, el genetista clínico y el biólogo molecular son coprotagonistas de la actuación médica para alcanzar el mejor uso posible de la información genética. Aunque las pruebas genéticas para las arritmias cardíacas hereditarias no deben ser las primeras que se realicen, está claro que deben ocupar un lugar de primera línea en la práctica clínica actual.

En conjunto, el campo de la genética cardiovascular, de reciente desarrollo, se enfrenta a los futuros retos que comporta llenar las lagunas que separan la práctica clínica actual del tratamiento individualizado de los pacientes.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Priori SG, Napolitano C. Role of genetic analyses in cardiology: part I: Mendelian diseases: cardiac channelopathies. *Circulation*. 2006;113:1130–5.
- Priori SG, Napolitano C. Genetics of long QT. Brugada and other channelopathies. En: Jalife J, Zipes DP, editores. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. 4.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: WB Saunders; 2004. p. 8.
- Priori SG, Napolitano C, Vicentini A. Inherited arrhythmia syndromes: applying the molecular biology and genetic to the clinical management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2003;9:93–101.
- Priori SG, Cantù F, Schwartz PJ. The long QT syndrome: new diagnostic and therapeutic approach in the era of molecular biology. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996;126:1727–31.
- Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2005;2:569–74.
- MacCormick JM, McAlister H, Crawford J, French JK, Crozier I, Shelling AN, et al. Misdiagnosis of long QT syndrome as epilepsy at first presentation. *Ann Emerg Med*. 2009;54:26–32.
- 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.
- Goldenberg I, Moss AJ. Long QT, syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2291–300.
- Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, Dilly KW, Guatimosim S, DuBell WH, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature*. 2003;421:634–9.
- Sansone V, Tawil R. Management and treatment of Andersen-Tawil syndrome (ATS). *Neurotherapeutics*. 2007;4:233–7.
- Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, et al. Ca(V)<sub>1</sub>2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*. 2004;119:19–31.
- Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli. et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA*. 2005;294:2975–80.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88:782–4.
- Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:764–8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation*. 2007;115:2481–9.
- 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.
- 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). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:e247–346.
- Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation*. 1995;92:3381–6.
- Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation*. 2007;116:1137–44.
- Ruan Y, Denegri M, Liu N, Bachetti T, Seregni M, Morotti S, et al. Trafficking defects and gating abnormalities of a novel SCN5A mutation question gene-specific therapy in long QT syndrome type 3. *Circ Res*. 2010;106:1374–83.
- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391–6.
- Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106:2514–9.
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111:659–70.
- Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:74–81.
- Thomas K, Grant AO. Ethnicity and arrhythmia susceptibility. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:427–9.
- Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002;106:2004–11.
- Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1169–75.
- Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:350–6.
- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002;105:1342–7.
- Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1853–60.
- Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:455–7.
- Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121:635–43.
- Priori S, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ghidini Ottonelli A, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome. Results of the PRELUDE (Programmed Electrical stimulation preDICTive value) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:37–45.
- Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118:1697–704.
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*. 1998;392:293–6.
- London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na<sup>+</sup> current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*. 2007;116:2260–8.

40. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest*. 2008;118:2260–8.
41. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, Springer M, Wu Y, Varro A, et al. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:270–8.
42. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:442–9.
43. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94:99–102.
44. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2006;27:2440–7.
45. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calò L, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1494–9.
46. Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*. 2004;109:30–5.
47. Belloq C, Van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*. 2004;109:2394–7.
48. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dharmoon A, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res*. 2005;96:800–7.
49. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:587–95.
50. Cerrone M, Noujaim SF, Tolkacheva EG, Talkachou A, O'Connell R, Berenfeld O, et al. Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*. 2007;101:1039–48.
51. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106:69–74.
52. Napolitano C, Priori SG. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2007;4:675–8.
53. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J, Alders M, Lupoglazoff JM, Vaksman G, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet*. 2005;42:863–70.
54. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011;8:864–71.
55. Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med*. 2009;15:380–3.
56. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103:196–200.
57. Lahat H, Pras E, Eldar M. RYR2 and CASQ2 mutations in patients suffering from catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2003;107:e29.
58. Cerrone M, Colombi B, Bloise R, Memmi M, Moncalvo C, Potenza D, et al. Clinical and molecular characterization of a large cohort of patients affected with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2004;110 Suppl II:552.
59. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, Sansone V, Meola G, Hahn A, et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest*. 2002;110:381–8.
60. Awad MM, Calkins H, Judge DP. Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5:258–67.
61. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden cardiac death in the young: a strategy for prevention by targeted evaluation. *Cardiology*. 2006;105:196–206.
62. Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Needham EW, Houlston RS, Cliff S, et al. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation*. 1998;97:2049–58.
63. Syrris P, Ward D, Asimaki A, Evans A, Sen-Chowdhry S, Hughes SE, et al. Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. *Eur Heart J*. 2007;28:581–8.
64. Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2009;360:1075–84.
65. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1813–21.
66. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121:1533–41.
67. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1445–50.
68. Dalal D, Molin LH, Piccini J, Tichnell C, James C, Bomma C, et al. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation*. 2006;113:1641–9.
69. Van der Roest WP, Pennings JM, Bakker M, Van den Berg MP, Van Tintelen JP. Family letters are an effective way to inform relatives about inherited cardiac disease. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:357–63.
70. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077–109.
71. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm*. 2011;8:1308–39.