

¿Descubrimiento de un nuevo síndrome arritmico?

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Comento aquí el posible nacimiento de un polémico descubrimiento de un nuevo síndrome cardiológico en pacientes con un fenotipo clínico combinado “*overlapping*” que comprende la cardiomiopatía no compactada del VI (LVNC), bradicardia, defectos de la válvula mitral y / o dilatación de la aorta ascendente, por mutaciones en el HCN4 “**hyperpolarization activated cyclic nucleotide-gated cation channel 4**”.

Estas mutaciones regulan el canal I_f en la parte inicial de la fase 4 de las células P del nódulo sinusal. Este canal I_f puede ser bloqueado por un antiarritmico del grupo 0 de la nueva clasificación de antiarrítmicos: la ivabradine.

El gen HCN4 proporciona instrucciones para crear un canal que transporta cationes a las células del músculo cardíaco.

Este canal se encuentra principalmente en el nodo SA, el marcapasos natural. El canal HCN4 permite que los iones de potasio y sodio fluyan hacia el interior de las células del nodo SA. Este flujo de iones a menudo se denomina "corriente de marcapasos" porque genera impulsos eléctricos que inician cada latido cardíaco y está involucrado en el mantenimiento de la frecuencia cardíaca.

La ubicación citogenética del gen HCN4 es en el cromosoma 15 15q24.1, que es el brazo largo (q) del cromosoma 15 en la posición 24.1. Lo interesante es que esta mutación ha sido asociada a un nuevo síndrome que comprende

- 1) *Cardiomiopatía no compactada del VI (LVNC),*
- 2) *Bradicardia, defectos de la válvula mitral*
- 3) *y / o Dilatación de la aorta ascendente*

Schweizer PA, Koenen M, Katus HA, Thomas D. A Distinct Cardiomyopathy: HCN4 Syndrome Comprising Myocardial Noncompaction, Bradycardia, Mitral Valve Defects, and Aortic Dilation. J Am Coll Cardiol. 2017 Mar 7;69(9):1209-1210. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.085.

We read with interest the review paper by Arbustini and colleagues (1), elegantly highlighting the significance of precise patient and genetic data collection for epidemiology, genotype-phenotype correlation, and management of LVNC cardiomyopathy (LVNC).

Aiming at a comprehensive clinical and mechanistic understanding of this complex disorder, an electromechanical overlap syndrome linked to mutations in the pacemaker channel gene NCN4 requires more detailed recognition.

We agree that cautious interpretation is essential when a genetic association is limited to single patients or families, lacking replication.

However, contrary to Arbustini et al.(1), simultaneous initial reports appeared in the Journal in 2014 (2,3) linking HCN4 mutations to LVNC. These findings have been extended further by independent groups to accumulate a significant body of evidence for a relevant LVNC sub-entity related to HCN4 dysfunction (2,3,4,5). Despite its recent description, 39 patients (10 families) carrying 7 different HCN4 mutations have been published to date, indicating higher prevalence of the novel syndrome than previously anticipated. Given the challenging analysis of mechanistic pathways leading to LVNC associated with previously identified mutations, this specific entity is expected to provide valuable novel insights into the complex pathomechanisms underlying LVNC that may include both hereditary and acquired components (1).

We conclude that in patients with a combined clinical phenotype comprising LVNC, sinus bradycardia, mitral valve defects, and/or dilation of ascending aorta, mutations in HCN4 should be considered. The advanced study of the HCN4-related syndrome is required to improve both mechanistic understanding and clinical management of LVNC patients.

References

- 1. E. Arbustini, V. Favalli, N. Narula, A. Serio, M. Grasso. Left ventricular non compaction: a distinct genetic cardiomyopathy? JAm Coll Cardiol,68(2016), pp.949-966*
- 2. A. Milano, A.M.C.Vermeer, E.M.Lodder, et al. HCN4 mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. JAm Coll Cardiol,64(2014), pp.745-756*
- 3. P.A. Schweizer, J. Schröter, S. Greiner, et al. The symptom complex of familial sinus node dysfunction and myocardial noncompaction is associated with mutations in the HCN4 channel. JAm Coll Cardiol,64(2014), pp.757-767*
- 4. G.Millat, A.Janin, O. de Tauriac, A. Roux, C.Dauphin. HCN4 mutation as a molecular explanation on patients with bradycardia and non-compaction cardiomyopathy. Eur J Med Genet,58(2015), pp.439-442*
- 5. A.M.C.Vermeer, E.M. Lodder, D.Thomas, et al. Dilatation of the aorta ascendens forms part of the clinical spectrum of HCN4 mutations. JAm Coll Cardiol,67(2016), pp.2313-2315*

Reply: A Distinct Cardiomyopathy: HCN4 Syndrome Comprising Myocardial Noncompaction, Bradycardia, Mitral Valve Defects, and Aortic Dilation. [J Am Coll Cardiol. 2017]

Eloisa Arbustini, MD

*** Centre for Inherited Cardiovascular Diseases IRCCS Foundation University Hospital Policlinico San Matteo Piazzale Golgi, 19 27100 Pavia Italy E-mail: e.arbustini@smatteo.pv.it**

Escribe la Dra. Eloisa Arbustini, MM que ella y su grupo aprecian la carta del Dr. Schweizer y sus colegas, ya que concuerdan en que la interpretación cautelosa es esencial cuando una asociación genética es provisoria y se limita a pacientes únicos / pocos o familias (Arbustini E 2016).

Estamos en una fase de transición de la medicina genómica en la que la secuenciación basada en Sanger “*Sangerbased sequencing*” está siendo sustituida progresivamente por la **secuenciación masiva paralela de alto rendimiento de paneles multigénicos o secuenciación del exoma**. Estas nuevas herramientas han identificado muchas variantes genéticas raras o desconocidas. El uso del sistema de nosología MOGE (S) preconizado por el grupo de Albertini (Estado de la etiología de la etiología genética de los órganos morfofuncionales “*Morphofunctional Organ Genetic Ethiology Status*”) promueve la estrategia de "anotación" y respalda la necesidad de prestar atención a la combinación de rasgos fenotípicos, las causas de la enfermedad y los modificadores (2).

En la secuenciación de Arbustini y col. de paneles multigénicos en curso (n ¼ 599), encontraron variantes raras en el gen HCN4 (MIM # 613123-Síndrome de Brugada 8 y MIM # 163800-Síndrome del seno enfermo 2), pero estas mutaciones ocurrían en pacientes con diferentes enfermedades genéticas de vinculación casual con mutaciones en genes específicos de la enfermedad. Hasta la fecha, Arbustini y col. no han encontrado variantes de HCN4 segregadas con miocardiopatía no compactada del ventrículo izquierdo, prolapso de la válvula mitral o aneurisma aórtico.

En pacientes adicionales diagnosticados clínica y genéticamente con diferentes enfermedades, identificaron variantes con mutaciones de HCN4 (polimorfismos de un solo nucleótido, ¿modificadores?) Más allá de la investigación, que debe explorar los mecanismos por los cuales las variantes genéticas causan o modifican los fenotipos clínicos, los diagnósticos genéticos pueden tener un gran impacto en los pacientes y sus familiares.

Perder el diagnóstico genético correcto puede llevar a eventos potencialmente fatales en las familias.

Asignar un diagnóstico genético incorrecto puede etiquetar a los miembros sanos de una familia predispuestos a desarrollar una enfermedad, o alternativamente, puede resultar en pasar por alto la causa real de la enfermedad. Sobre la base de la evidencia disponible y la experiencia de este grupo, no estaban enumerando las mutaciones del HCN4 como causantes de aneurisma aórtico torácico familiar, pero siguen muy interesados en sus posibles efectos sobre la frecuencia cardíaca, trastornos de la conducción y arritmias, además de otros rasgos potencialmente relacionados cuando no explicado por otras causas

REFERENCES

1. Arbustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Left ventricular noncompaction: a distinct genetic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2016;68:949–66.
2. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:304–18