

Síndrome de triadin knockout “TRIADIN KNOCKOUT SYNDROME” (TKOS)

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Observación: Considerado hasta muy recientemente la variante 17 del síndrome del QT largo (LQTS 17) o la muy rara variante 3 recesiva de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT-3)

El síndrome Triadin knockout (TKOS) es una canalopatía hereditaria arrítmica rara causada por mutaciones nulas recesivas (**O’Callaghan BM, 2018.**) en la proteína transmembrana del retículo sarcoplásmico triadina cardíaca codificada por el gen TRDN. Este gen codifica una proteína de membrana integral que contiene un solo dominio transmembrana. Como proteínas similares en conejos juegan un papel en el acoplamiento de excitación-contracción del músculo esquelético como parte del complejo de liberación de catión calcio en asociación con el receptor de rianodina.

Alternativamente, se han observado variantes de transcripción empalmadas que codifican múltiples isoformas para este gen, y los polimorfismos de un solo nucleótido en este gen pueden ser marcadores de nefritis por IgA. [proporcionado por RefSeq, oct 2011].

TRDN contribuye a la regulación de la liberación lumínica de Ca^{2+} a través de los canales de liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico RYR1 y RYR2, un paso clave para desencadenar la contracción del músculo esquelético y cardíaco. Se requiere para la organización normal de la unión de la tríada, donde los túbulos T y las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico están en contacto cercano (por similitud). Requerido para la fuerza normal del músculo esquelético. Desempeña un papel en el acoplamiento de excitación-contracción en el corazón y en la regulación de la frecuencia cardíaca. TRDN_HUMAN, Q13061

El síndrome se manifiesta como una enfermedad grave por presentar precozmente paro cardíaco o síncope inducidos por el ejercicio que ocurre desde la primera infancia (desde la edad de un año). El paro cardíaco se manifiesta en el 95% de los casos con muerte cardíaca súbita ante el ejercicio **Schwartz PJ, & Crotti L, in [Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside \(Seventh Edition\)](#), 2018**) El síncope es refractario a la terapia convencional.

Recientemente Clemens y col. (Clemens DJ. 2019) han establecido el Registro Internacional de Síndrome de Knockout de Triadina (ITKOSR), incluyendo a pacientes que tienen mutaciones nulas de TRDN homocigotas/heterocigotas (**Walsh MA.2016**) genéticamente probadas. Los datos clínicos/electrocardiográficos/genéticos se recopilaron mediante una encuesta en línea generada a través de la investigación de captura electrónica de datos (REDCap). Esta es una aplicación basada en la web desarrollada por la Universidad de Vanderbilt para capturar datos para investigación clínica y crear bases de datos y proyectos. Es la Ley de Responsabilidad y Portabilidad del Seguro de Salud (HIPAA): cumple con las normas, es altamente segura e intuitiva.

Características clínico-electrocardiográficas del síndrome de triadin knockout

I. Edad promedio de comienzo de las manifestaciones (edad del primer evento: 3 ± 2 años)

II. Sexo: relación M/F 1:1

III. Etnia: no existe predominancia.

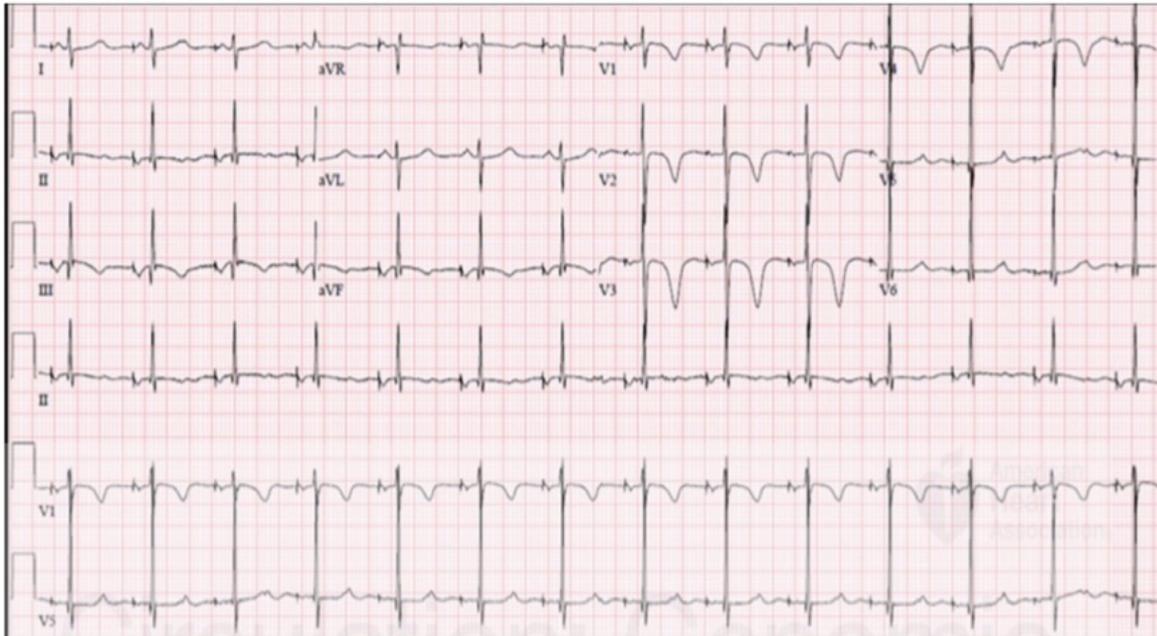
IV. Manifestaciones clínicas

- El 95% de los pacientes son sintomáticos.
- Parada cardíaca con muerte súbita esfuerzo-inducida: presentes en casi la totalidad de los casos (95%)(**Roux-Buisson N, et al. 2012.**)
- Síncope: presente en $\approx 20\%$ de los casos
- Desencadenantes “trigger” de los eventos: El más común fue el esfuerzo físico (81% de los pacientes). Otros desencadenantes incluyeron estímulos auditivos, miedo y dormir. Sin embargo, una gran cantidad de eventos no se asociaron con un desencadenante específico.
- Debilidad muscular por miopatía proximal leve observada en $\approx 30\%$ de los casos
- Algunos pacientes fueron originalmente diagnosticados como síndrome de QT/QTc largo, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (**Rooryck C, et al. 2015**) o fibrilación ventricular idiopática.(**Altmann HM, et al. 2015**)

V. Hallazgos del Electrocardiograma

- Intervalo QT/QTc prolongados en forma transitoria. El valor medio del QTc es de 472 ± 34 (LQTS17);
- Frecuentes extrasístoles ventriculares aisladas, bigeminadas. en pares (couples) o tripletes desencadenados por esfuerzo;
- Inversión de onda T observada en 84% de los casos: de V1 a V3 (32%), de V1 a V4 (21%), de V1 a V5 (5%) y en otras localizaciones (26%) Otras causas clínicas de inversión de ondas T se muestran en la tabla 1
- TV/FV

Típico ECG en el síndrome de triadin knockout "TRIADIN KNOCKOUT SYNDROME" (TKOS)



Características distintivas eletrocardiográficas del TKOS. ECG de 12-derivaciones que muestra ondas T-invertidas en precordiales de V1-V4.

Figura 1- Características distintivas eletrocardiográficas del TKOS. ECG de 12-derivaciones que muestra ondas T-invertidas en precordiales de V1-V4.

Tabla 1

Principales causas clínicas de inversión de onda T
Ondas T isquémica “acute onset of transmural myocardial ischemia”: polaridad negativa, base ancha, ramas simétricas y nadir agudo: T en "alas de gaviota". La isquemia miocárdica es una causa común de ondas T invertidas. Estas ondas T sugieren una estenosis severa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda proximal y, si no se tratan, pueden progresar a un infarto con elevación del ST anterior grande.
Ondas T cerebrales ejemplo hemorragia subaracnoidea
Takkotsubo
Embolia pulmonar aguda
Hiperventilación
“Strain pattern” en derivaciones precordiales derechas en las SVDs severas. en V1 y V2
“Strain pattern” en derivaciones precordiales izquierdas en las SVIs severas. en V5 y V6
Después del episodio de Adams-Stokes;
Miocardopatía hipertrófica apical;
Después de retirar un marcapaso artificial
Síndrome Triadin knockout (TKOS)

Abordajes terapéuticos que han sido utilizadas

- β -bloqueadores: Nadolol, propranolol, bisoprolol
- Bloqueadores de los canales de sodio: flecainida y mexiletina
- Bloqueador de canales de calcio: verapamil.
- LCSD:=Left Cardiac Sympathetic Denervation (*Denervación simpática cardíaca izquierda*) Ha sido realizado en el 47% de los casos.
- RCSD:= Right Cardiac Sympathetic Denervation (*Denervación simpática cardíaca derecha*)
- ICD= Implantable Cardioverter Defibrillator (*desfibrilador cardioversor implantable*). Ha sido realizado en el 68% de los casos.
- Pacemaker: ha sido realizado en 5% de los casos.

Referencias

1. Altmann HM, et al. Homozygous/compound heterozygous triadin mutations associated with autosomal recessive long QT syndrome and pediatric sudden cardiac arrest: elucidation of triadin knockout syndrome. *Circulation*. 2015; 131:2051–2060.
2. Clemens DJ, Tester DJ, Giudicessi JR, Bos JM, Rohatgi RK, Abrams DJ, Balaji S, Crotti L, Faure J, Napolitano C, Priori SG, Probst V, Rooryck-Thambo C, Roux-Buisson N, Sacher F, Schwartz PJ, Silka MJ, Walsh MA, Ackerman MJ. International Triadin Knockout Syndrome Registry. *Circ Genom Precis Med*. 2019 Feb;12(2): e002419. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002419.
3. O’Callaghan BM, et al. A unique triadin exon deletion causing a null phenotype. *HeartRhythm Case Rep*. 2018;4:514-518.
4. Peter J. Schwartz, LiaCrotti, in [Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside \(Seventh Edition\)](#), 2018.
5. Roux-Buisson N, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Hum Mol Gen*. 2012; 21:2759-2767.
6. Walsh MA, et al. Compound heterozygous triadin mutation causing cardiac arrest in two siblings. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39:497-501.
7. Rooryck C, et al. New family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia linked to the triadin gene. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015; 26:1146-1150.
8. Rooryck C, et al. New family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia linked to the triadin gene. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:1146-1150.