

ARITMIE PEDIATRICHE

La tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica

Raffaella Bloise,¹ Cinzia Moncalvo,¹
Carlo Napolitano,¹ Silvia G. Priori^{1,2}

G Ital Aritmol Cardioslim 2003;2:80-85

¹Cardiologia Molecolare, IRCCS Fondazione S. Maugeri, Pavia

²Università degli Studi di Pavia, Pavia

La morte cardiaca improvvisa (SCD) è un evento relativamente raro in bambini, adolescenti e giovani adulti, ma con costi sociali elevati sull'intera comunità ed effetti devastanti sulle famiglie coinvolte. Dati recentemente presentati dai *Centers for Disease Control and Prevention* hanno evidenziato che l'incidenza della SCD in età giovanile è aumentata del 10% tra il 1989 e il 1996 negli USA,¹ richiamando l'attenzione sulla necessità di migliorare le metodiche di identificazione precoce dei soggetti a rischio. Negli ultimi anni sono state scoperte le basi genetiche di alcune sindromi aritmogene, apportando nuovi elementi utili per la comprensione e il trattamento delle patologie che predispongono alla morte cardiaca improvvisa.^{2,3} Queste nuove conoscenze hanno, quindi, permesso di ipotizzare che un arresto cardiaco precedentemente definito "idiopatico" possa essere causato da alcune patologie aritmogene che sfuggono alla diagnosi clinica e si manifestano inaspettatamente con SCD.⁴ Una di queste patologie è la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT), patologia inizialmente descritta da Coumel et al. nel 1978.⁵ Questi Autori descrissero un disordine aritmico caratterizzato da tachicardia ventricolare (TV), sincope e morte improvvisa, in forma sporadica o familiare, e definirono questa entità clinica come Tachicardia Ventricolare Polimorfa Catecolaminergica (CPVT). Tre le caratteristiche principali della CPVT definite in questo studio: una diretta correlazione tra attivazione adrenergica (stress fisico o emotivo) e insorgenza delle aritmie; assenza di alterazioni strutturali del cuore e la presenza di un tipico pattern elettrocardiografico di TV bidirezionale da sforzo, con un ECG basale senza alterazioni significative a differenza di altre patologie aritmogene su base genetica (Sindrome del QT lungo e Sindrome di Brugada).

Più recentemente la CPVT (OMIM id: 604772) è stata riconosciuta come una patologia aritmogena geneticamente determinata e progressivamente ne sono stati spiegati i meccanismi fisiopatologici, permettendo una migliore stratificazione del rischio aritmico nei pazienti affetti.

Caratteristiche cliniche

Caratteristiche elettrocardiografiche

Con la sola eccezione di una bradicardia sinusale

osservata nella maggioranza dei pazienti, l'ECG a riposo dei pazienti affetti da CPVT non presenta alterazioni: la conduzione atrioventricolare è normale, così come non si evidenziano anomalie significative all'ECG ad alta amplificazione suggestive per la presenza di potenziali tardivi.⁶

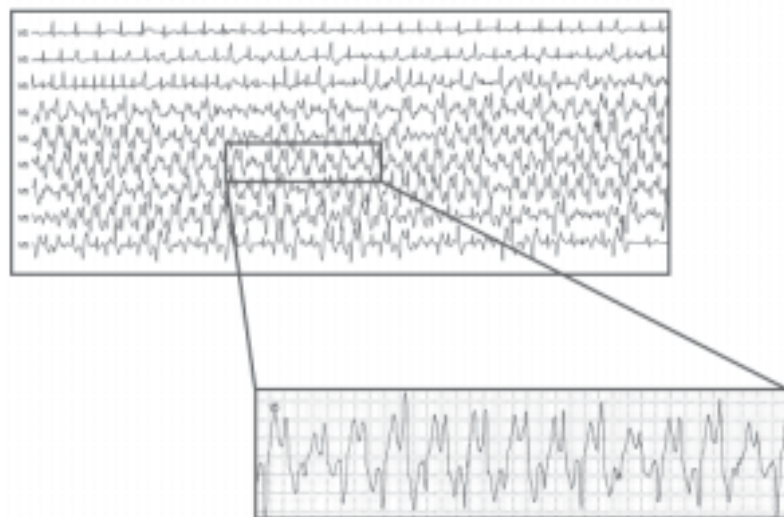
L'attività fisica o uno stress emotivo acuto sono gli eventi scatenanti le aritmie nei soggetti affetti da CPVT. È interessante notare che lo sviluppo di tali disturbi del ritmo cardiaco è frequentemente riproducibile durante test ergometrico con una frequenza cardiaca soglia compresa fra circa 120 e 130 b/min. La complessità delle aritmie ventricolari aumenta all'aumentare del carico di lavoro, fino all'insorgenza di una TV sostenuta. Una TV definita bidirezionale – sulla base dell'alternanza battito-battito di 180° dell'asse del complesso QRS – è spesso il pattern caratteristico delle aritmie CPVT-correlate (Figura 1). È da osservare, tuttavia, come più recenti osservazioni abbiano messo in evidenza il fatto che i pazienti affetti da CPVT possono presentare anche morfologie di TV polimorfe irregolari senza un'alternanza "costante" del vettore del QRS.^{7,8} Runs di tachicardia sopraventricolare non sostenuta, indotti durante esercizio,^{6,9} sono un riscontro relativamente

comune fra i pazienti con CPVT. Dal momento che la concentrazione plasmatica di catecolamine sembra essere nei limiti di norma,⁹ l'ipotesi fisiopatologica più plausibile sembra essere la presenza di un'aumentata suscettibilità, a livello sia atriale sia ventricolare, alla fisiologica stimolazione simpatica cardiaca.

L'osservazione di un progressivo accorciamento dell'intervallo di accoppiamento dei battiti ectopici ventricolari all'incremento della frequenza cardiaca indotto al test ergometrico (Priori, Napolitano, dati non pubblicati) suggerisce l'ipotesi che post-potenziali tardivi (*delayed after depolarizations*, DADs) e *triggered activity* siano il meccanismo aritmogeno in questi pazienti.¹⁰

Eventi cardiaci e manifestazioni cliniche

Un evento sincopale, scatenato dall'attività fisica o da uno stress emotivo acuto, è spesso la prima manifestazione clinica delle CPVT; in alcuni casi, la morte improvvisa può essere la prima manifestazione della malattia in soggetti asintomatici.⁷ In circa il 30% dei casi è presente una storia familiare di una o più morti improvvise che, di solito, si verificano in età pediatrica, anche se tali eventi possono manifestarsi anche dopo i



Test da sforzo in paziente affetta da CPVT. L'ECG basale non presenta caratteristiche patologiche, mentre è evidente un progressivo peggioramento delle aritmie durante lo sforzo, in modo proporzionale all'incremento del lavoro. La TV bidirezionale si sviluppa al sesto minuto di esercizio. Sono presenti, inoltre, aritmie sopraventricolari nei primi stadi dell'esercizio e in recupero.

FIGURA 1

20 anni; lo stesso vale per la sintomatologia che generalmente compare nella prima infanzia, pur essendo stati descritti casi in età adulta.^{6,7} In questi casi l'assenza di evidenze di anomalie strutturali del cuore porta alla diagnosi post-mortem di fibrillazione ventricolare idiopatica.⁷

Nella popolazione di pazienti descritta da Leenhardt et al.⁶ l'età media al primo evento era $7,8 \pm 4$ anni, dati molto simili a quelli riportati più recentemente da Priori et al. nei pazienti con CPVT genotipizzati sul gene *hRyR2* (8 ± 2 anni).⁷

Basi genetiche

Una distribuzione familiare del fenotipo è stata descritta sin dal 1969¹¹ e successivamente confermata da Coumel nel 1978, da Leenhardt nel 1995 e Fisher nel 1999.^{5,6,9} Inoltre l'analisi della trasmissione deponeva a favore di una trasmissione autosomica dominante.^{6,9} Nel 1999 Swan et al. hanno effettuato un'analisi di linkage in due ampi gruppi familiari e hanno mappato il locus di tale patologia a livello del cromosoma 1q42-43 con un LOD score significativo: 4,74.⁸

Sulla base di questi risultati e dell'evidenza che il gene che codifica per il recettore della rianodina a livello cardiaco mappa a livello della regione critica per la CPVT,¹² abbiamo sottoposto a screening molecolare su questo gene alcune famiglie che presentavano tachicardie ventricolari a pattern bidirezionale indotte da stress, identificando e descrivendo, nel 2000, mutazioni a livello del gene *hRyR2* in 4 casi. Tale evidenza ha portato a dimostrare che mutazioni a carico del gene *hRyR2* sono responsabili di CPVT autosomica dominante.¹³ Il coinvolgimento del recettore della rianodina a livello cardiaco, come causa di CPVT, è stato poco dopo confermato da Laitinen et al.¹⁴

Il prodotto del gene *hRyR2* è uno dei principali regolatori del flusso intracellulare degli ioni calcio e dell'accoppiamento eccitazione-contrazione.¹⁵ Questa grossa proteina tetrameric (4967 aminoacidi, 564 kDa) è localizzata attraverso la membrana del reticolo sarcoplasmatico (SR) e rilascia ioni calcio dal reticolo in risposta all'ingresso di Ca^{2+} attraverso i canali L-type durante la fase 2 del potenziale d'azione.

Nel 2001 Lahat et al.¹⁶ hanno descritto una variante di CPVT a ereditarietà autosomica recessiva. Essi han-

no mappato la patologia in 7 famiglie consanguinee di Beduini, provenienti da Israele. In seguito, lo stesso gruppo ha identificato in *CASQ2* il gene responsabile di questa variante di CPVT.¹⁷ *CASQ2* codifica per la calsequestrina, che è la principale proteina legante gli ioni calcio ed è localizzata a livello delle cisterne terminali del reticolo sarcoplasmatico dei miocardiociti.

Entrambi i geni (*hRyR2* e *CASQ2*) svolgono un ruolo cruciale nel meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione e sono coinvolti nel rilascio degli ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico prima che avvenga la contrazione dei miociti.

L'identificazione di mutazioni a carico di *hRyR2* nei pazienti con CPVT costituisce la prima dimostrazione del coinvolgimento di un canale ionico intracellulare in una patologia aritmogena genetica, sottolineando il ruolo fondamentale della regolazione intracellulare del Ca^{2+} nell'aritmogenesi.¹⁵

Meccanismi molecolari di aritmogenesi

CPVT *hRyR2*-correlata

Il pattern di "tachicardia ventricolare bidirezionale" e il ruolo aritmogeno delle catecolamine sono elementi caratterizzanti questa patologia. Nel loro studio sulla CPVT autosomica dominante, Leenhardt et al.⁶ per la prima volta hanno ipotizzato un meccanismo fisiopatologico affermando che: "Il pattern elettrocardiografico delle TV è simile a quello descritto nell'intossicazione digitalica".¹⁸ Dal momento che le aritmie indotte dalla digitale sono scatenate da DADs,¹⁹ è probabile che questo meccanismo sia anche alla base della CPVT. Le DADs sono depolarizzazioni diastoliche spontanee del potenziale di membrana, che possono innescare un potenziale d'azione quando la loro ampiezza è tale da raggiungere la soglia di attivazione dei canali del sodio I_{Na} .²⁰ Numerosi studi in vitro hanno dimostrato che la stimolazione β -adrenergica induce DADs, sia nelle fibre di Purkinje sia nei miocardiociti.^{21,22}

Nell'intento di correlare le mutazioni a livello del gene *hRyR2* alle aritmie, si è ipotizzato che la proteina mutata perda le sue proprietà fondamentali determinando un sovraccarico di Ca^{2+} a livello intracellulare.¹⁵

Questo si può verificare nel caso di mutazioni che alterano la normale struttura terziaria e l'assemblaggio omotetramerico della proteina, o che interferiscano con il legame delle molecole stabilizzanti regolatrici (come la FKBP12.6), portando a un rilascio di ioni calcio durante la diastole.¹³ Alternativamente, il canale diventerebbe "iperattivo" alla sua cascata regolatrice. È stato osservato che le mutazioni a livello del gene *hRyR2* sino ad ora identificate nei pazienti con CPVT, sono raggruppate in regioni funzionalmente importanti della proteina come i domini transmembrana, il sito legante gli ioni Ca^{2+} , il dominio legante la FKBP12.6.^{7,13,14}

Attualmente un solo difetto genetico di *hRyR2* e identificato nei pazienti con CPVT è stato caratterizzato dal punto di vista funzionale,²³ la R4496C identificata da Priori et al.¹³ che è omologa, nel topo, alla mutazione R4497C. Jiang et al. hanno ipotizzato che il canale mutato si comporti in modo anomalo, presentando un'attività basale aumentata rispetto alla norma, una maggiore probabilità di apertura di ogni singolo canale e un'aumentata sensibilità all'attivazione da parte della caffeina.²³ Tali Autori hanno quindi ipotizzato che la mutazione induca un eccessivo rilascio di Ca^{2+} quando il canale è fosforilato come avviene durante stimolazione adrenergica, generando, come conseguenza, un sovraccarico di Ca^{2+} .

Tutte queste osservazioni preliminari concordano con l'ipotesi di un'aumentata risposta di *hRyR2* alla stimolazione adrenergica, che porta allo sviluppo di livelli intracellulari di Ca^{2+} in eccesso, DADs e aritmie.

CPVT CASQ2-correlata

Le conseguenze funzionali delle mutazioni di *CASQ2* non sono ancora state studiate in vitro. Lahat et al.¹⁷ hanno ipotizzato che mutazioni a carico di tale gene possano interrompere la normale funzione chelante gli ioni calcio di questa proteina, attraverso un riarrangiamento strutturale. Ciò porterebbe a un'aumentata concentrazione di ioni Ca^{2+} liberi nel lume del reticolo sarcoplasmatico con un conseguente aumento della differenza di concentrazione tra i due compartimenti e un possibile aumentato rilascio di tali ioni. Comunque, sono necessari ulteriori studi funzionali per stabilire i meccanismi attraverso cui mutazioni a carico di *CASQ2* portano allo sviluppo di aritmie catecolaminergiche.

Gestione clinica

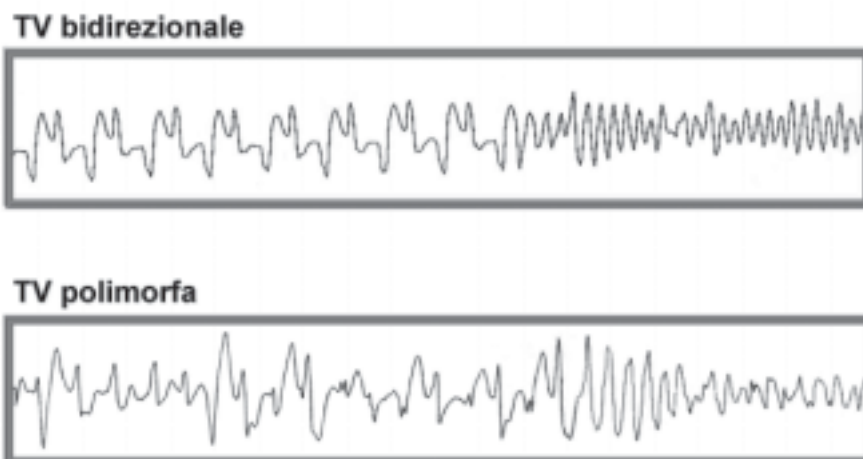
Rapporto genotipo/fenotipo nei pazienti CPVT con difetto a carico di *hRyR2*

Mutazioni a carico del gene *hRyR2* sono presenti in circa il 50% dei pazienti con diagnosi clinica di CPVT.⁷ Questo ci fa ipotizzare la presenza di ulteriori geni malattia e perciò un'eterogeneità genetica, ma al momento attuale non sono stati associati altri geni alla variante autosomica dominante delle CPVT. Questo limite nella conoscenza della malattia si traduce nella pratica clinica come impossibilità di definire strategie terapeutiche gene-specifiche e modelli di stratificazione del rischio. Le informazioni disponibili hanno permesso di evidenziare che l'età di insorgenza della malattia è più avanzata nei pazienti non genotipizzati su *hRyR2* rispetto ai portatori di mutazioni (8 ± 2 vs. 20 ± 12 anni) e che, all'interno di questo sottogruppo, i maschi hanno un rischio aritmico, in giovane età, più elevato ($RR = 4,2$).⁷ Abbiamo inoltre dimostrato che mutazioni a carico di *hRyR2* non si manifestano solo con il tipico pattern di TV bidirezionale; infatti una TV polimorfa è l'aritmia presente nel 40% dei probandi genotipizzati (Figura 2).⁷ Infine mutazioni a carico di *hRyR2* possono essere la causa di alcuni casi di apparente fibrillazione ventricolare idiopatica.⁷

L'incidenza di eventi cardiaci dalla nascita non è differente tra il gruppo di pazienti genotipizzati e quello dei non genotipizzati: entrambi i gruppi presentano, infatti, la maggior parte degli eventi aritmici durante l'infanzia e dall'età di 20 anni più del 60% dei pazienti presenta un primo evento cardiaco (sincope o AC).⁷

Rapporto genotipo/fenotipo nei pazienti CPVT con difetto a carico di *CASQ2*

Il numero di pazienti genotipizzati su *CASQ2* è troppo ridotto per paragonare questa forma e la forma con difetto a carico di *hRyR2*. Dati preliminari suggeriscono che le caratteristiche cliniche delle CPVT recessive sono virtualmente identiche a quelle delle CPVT *hRyR2*-correlate, con l'eccezione del pattern elettrocardiografico delle aritmie che sono spesso altamente irregolari e polimorfe. Lahat et al. hanno riportato un modesto prolungamento dell'intervallo QT nel loro primo lavoro,¹⁷ ma questo dato non è poi stato più riconfermato in un report successivo di un altro gruppo.²⁴ I portatori di



Le aritmie documentate nei pazienti genotipizzati sul gene *hRyR2* sono tipicamente TV bidirezionali, ma il 40% dei pazienti genotipizzati presenta TV polimorfa. (Modificata da Priori SG⁷)

FIGURA 2

difetti a carico di *CASQ2* non sembrano presentare alcuna alterazione strutturale cardiaca, in particolare a carico del ventricolo destro.¹⁷

Terapia e stratificazione del rischio nelle CPVT

Il trattamento antiadrenergico con β -bloccanti è il cardine della terapia nei pazienti affetti da CPVT.^{6,7} Pur essendo limitata l'esperienza, l'amiodarone e i farmaci antiaritmici di classe I appaiono inefficaci.⁶

La stimolazione elettrica programmata non è utile nella diagnosi e nella stratificazione del rischio, dal momento che i pazienti con CPVT non sono inducibili.^{6,7} D'altro canto il pattern aritmico altamente riproducibile durante esercizio nei pazienti CPVT facilita non solo la diagnosi, ma anche il monitoraggio della terapia. L'efficacia della terapia β -bloccante è stata studiata nei due gruppi di pazienti: portatori di difetto a carico di *hRyR2* e pazienti in cui non sia stato identificato il difetto genetico,⁷ mentre l'esperienza è molto limitata in pazienti con difetto a carico di *CASQ2*.

Il trattamento con β -bloccanti a dosaggio pieno in cronico permette di prevenire recidive aritmiche in alcuni pazienti,^{6,7} ma in circa il 40% dei casi il controllo delle aritmie non è soddisfacente nonostante il tentativo di ottimizzare la terapia con ripetuti controlli sotto

sfuerzo. In questi casi appare indicato l'utilizzo di un defibrillatore impiantabile anche in considerazione del fatto che vi sono evidenze di interventi appropriati del dispositivo ICD nella metà dei pazienti impiantati, in terapia β -bloccante, dopo un follow-up medio di 2 anni.⁷

Solo recentemente la genetica molecolare ha iniziato a fare luce sulle malattie aritmogene genetiche in cui vi sia un sovraccarico intracellulare di Ca^{2+} . Nonostante queste informazioni siano recenti, l'analisi genetica può sin da ora giocare un ruolo importante per la gestione clinica dei pazienti affetti. La disponibilità di una diagnosi molecolare presintomatica permette una terapia preventiva e l'adozione di uno stile di vita adeguato per ridurre il rischio di eventi in pazienti affetti da una condizione altrimenti altamente maligna.^{6,7} Inoltre, dal momento che sono disponibili trattamenti efficaci, la precoce individuazione e il trattamento dei pazienti a rischio possono salvare loro la vita.

È importante notare che quando venga identificata una mutazione *hRyR2* in un paziente è possibile una stratificazione del rischio basata sul sesso. Dal momento che i dati disponibili mostrano una prognosi peggiore nei soggetti di sesso maschile, divengono mandatori un monitoraggio molto attento e un approccio più aggressivo in questo sottogruppo di pazienti.

Conclusioni

La biologia molecolare ha portato all'individuazione di elementi fondamentali per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici della tachicardia ventricolare catecolaminergica, pur essendo questa malattia entrata nell'era genomica solo recentemente. Questa condizione è una forma altamente letale di malattia aritmogena in cuore strutturalmente sano. Per questo motivo l'identificazione precoce di questa condizione patologica è un passo cruciale nella prevenzione di eventi potenzialmente letali. La sola terapia farmacologica che si è dimostrata efficace in pazienti CPVT è la terapia β -bloccante, anche se una percentuale significativa dei pazienti necessita l'impianto di ICD per il non soddisfacente controllo delle aritmie.

Bibliografia

1. Spurgeon D. Sudden cardiac deaths rise 10% in young Americans. *BMJ* 2001;322(7286):573.
2. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II. *Circulation* 1999;99(4):518-528.
3. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001;104(4):569-580.
4. Priori SG, Napolitano C, Grillo M. Concealed arrhythmogenic syndromes: the hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? *Cardiovasc Res* 2001;50(2):218-223.
5. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, et al. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978;40:28-37.
6. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91(5):1512-1519.
7. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106(1):69-74.
8. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(7):2035-2042.
9. Fisher JD, Krikler D, Hallidie-Smith KA. Familial polymorphic ventricular arrhythmias: a quarter century of successful medical treatment based on serial exercise-pharmacologic testing. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(7):2015-2022.
10. Cranefield PF, Aronson RS. *Cardiac arrhythmias: The role of triggered activity and other mechanisms*. Mount Kisco, NY, Futura Publishing Company 1988.
11. Green JR, Jr., Korovetz MJ, Shanklin DR, et al. Sudden unexpected death in three generations. *Arch Intern Med* 1969;124(3):359-363.
12. Otsu K, Fujii J, Periasamy M, et al. Chromosome mapping of five human cardiac and skeletal muscle sarcoplasmic reticulum protein genes. *Genomics* 1993;17(2):507-509.
13. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2000;102:r49-r53.
14. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485-490.
15. Marks AR, Priori S, Memmi M, et al. Involvement of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cell Physiol* 2002;190:1-6.
16. Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001;103:2822-2827.
17. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001;69:1378-1384.
18. Wellens HJJ. The electrocardiogram in digitalis intoxication. In: Yu PN, Godwind JF (eds): *Progress in cardiology*. Philadelphia, Lea & Fabinger 2001:271-290.
19. Rosen MR, Danilo P, Jr. Effects of tetrodotoxin, lidocaine, verapamil, and AHR-2666 on Ouabain-induced delayed after depolarizations in canine Purkinje fibers. *Circ Res* 1980;46:117-124.
20. Wit AL, Rosen MR. Pathophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias. *Am Heart J* 1983;106:798-811.
21. Spinelli W., Rosen MR. Autonomic mechanisms in cardiac rhythm and arrhythmias. In: Vaughan Williams EM (ed): *Antiarrhythmic drugs*. Berlin, Springer-Verlag 1989:621-637.
22. Priori SG, Corr PB. Mechanisms underlying early and delayed after depolarizations induced by catecholamines. *Am J Physiol* 1990;258:H1796-H1805.
23. Jiang D, Xiao B, Zhang L, et al. Enhanced basal activity of a cardiac Ca²⁺ release channel (ryanodine receptor) mutant associated with ventricular tachycardia and sudden death. *Circ Res* 2002;91:218-225.
24. Postma AV, Denjoy I, Hoortjje TM, et al. Absence of calstemon 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91:e21-e26.

Indirizzo per la corrispondenza

Silvia G. Priori
Cardiologia Molecolare
Fondazione Salvatore Maugeri
Via Ferrata, 8
27100 Pavia
Tel.: +39 0382/592051
Fax: +39 0382/592094
E-mail: spriori@fsm.it