

# Taquicardia ventricular asociada a mutación en el gen de ankirina B

## Ventricular tachycardia associated to a mutation in the ankyrin B gen

David A. Vega-Espinosa<sup>1\*</sup>, Natalia Campo-Rivera<sup>2</sup>, David Bedoya-Tovar<sup>3</sup> y Efraín Gil-Roncancio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Electrofisiología Cardiovascular, Centro Médico Imbanaco; <sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre; <sup>3</sup>Departamento de Cardiología Pediátrica, Centro Medico Imbanaco. Cali, Colombia

### Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 14 años, con taquicardiomiopatía secundaria a taquicardia ventricular. Se evidenció la presencia de una variante de significado incierto en el gen ANK2, por lo que se consideró un posible síndrome de ankirina B. La paciente fue tratada con éxito a través de ablación con radiofrecuencia. Tras dicho procedimiento, tuvo recuperación completa de su función ventricular izquierda y resolución de los complejos ventriculares prematuros y los episodios de taquicardia ventricular.

**Palabras clave:** Taquicardiomiopatía. Taquicardia ventricular. Ankirina B, ANK2.

### Abstract

We report a case of a 14-year-old with tachycardiomyopathy due to ventricular tachycardia. A variant of uncertain significance of the ANK2 gene was identified, which is suggestive of a possible ankyrin-B syndrome. The patient underwent a successful radiofrequency ablation. After the procedure, the patient completely recovered her left ventricular function and there was resolution of the premature ventricular complexes and ventricular tachycardia.

**Keywords:** Tachycardiomyopathy. Ventricular tachycardia. Ankyrin-B. ANK2.

### Introducción

La ankirina B es una proteína codificada por el gen ANK2, situado en el brazo largo del cromosoma 4, cuyo papel principal es mediar la interacción entre las proteínas integrales de membrana y la red citoesquelética de espectrina-actina<sup>1</sup>. Esta proteína se expresa en múltiples tejidos, pero se encuentra en mayor cuantía en el cerebro y el corazón. En este último permite el anclaje adecuado y la estabilización de los canales

iónicos y transportadores iónicos del cardiomiocito, por lo que es una estructura proteica fundamental para el mantenimiento del ritmo sinusal<sup>2</sup>. Se ha demostrado que las mutaciones del gen ANK2 generan una pérdida en la función de la ankirina B, fenómeno descrito como síndrome de ankirina B. Este síndrome ocasiona gran variedad de trastornos de la conducción, tales como síndrome de QT largo (principalmente el tipo 4), disfunción sinusal, bloqueo AV, fibrilación auricular y taquicardia ventricular<sup>3</sup>.

#### \*Correspondencia:

David A. Vega-Espinosa  
E-mail: davidvegae91@gmail.com

Fecha de recepción: 17-10-2020

Fecha de aceptación: 28-05-2021

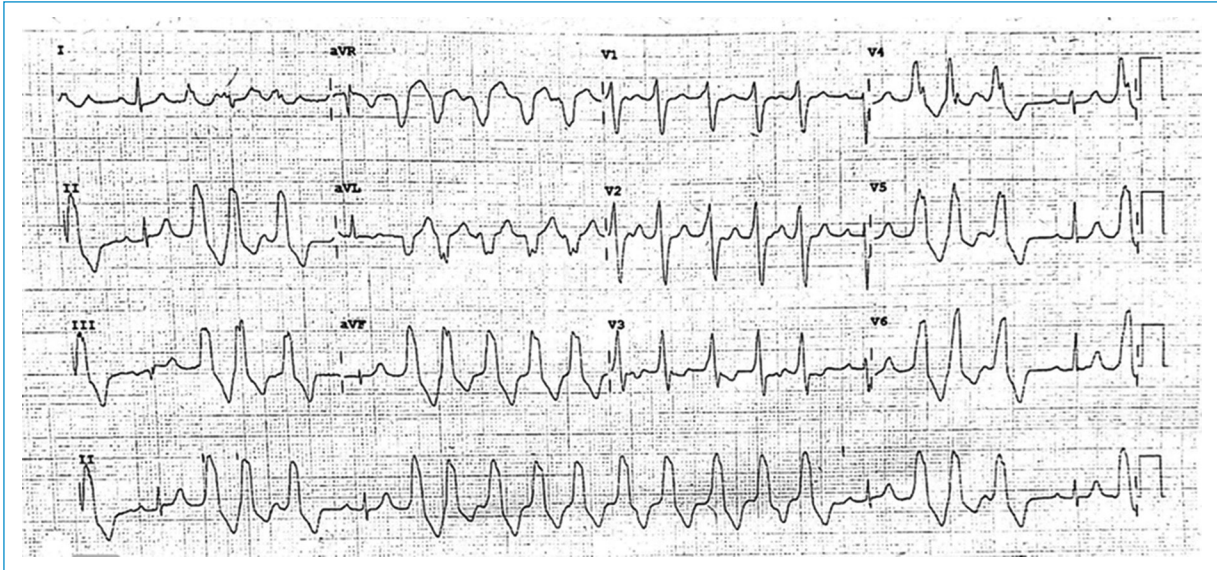
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000193

Disponible en internet: 20-12-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(Sup 4):42-46

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Figura 1.** EKG que muestra complejo ventricular prematuro con aparente origen en el tracto de salida del ventrículo derecho y taquicardia ventricular monomórfica no sostenida. EKG: electrocardiograma.

## Caso clínico

Se trata de una paciente de género femenino, de 14 años de edad, sin antecedentes patológicos previos, sin historia familiar de muerte súbita, quien consultó por presentar desde hace 4 meses, palpitaciones paroxísticas diarias asociadas a deterioro progresivo de su capacidad para realizar actividad física. A su ingreso se registró clase funcional II de la New York Heart Association (NYHA). Fue evaluada previamente en otra institución, en donde encontraron complejos ventriculares prematuros muy frecuentes y, ante la poca respuesta a manejo betabloqueador, fue llevada a estudio electroanatómico con sistema de mapeo 3D, pero la ablación con radiofrecuencia no fue exitosa.

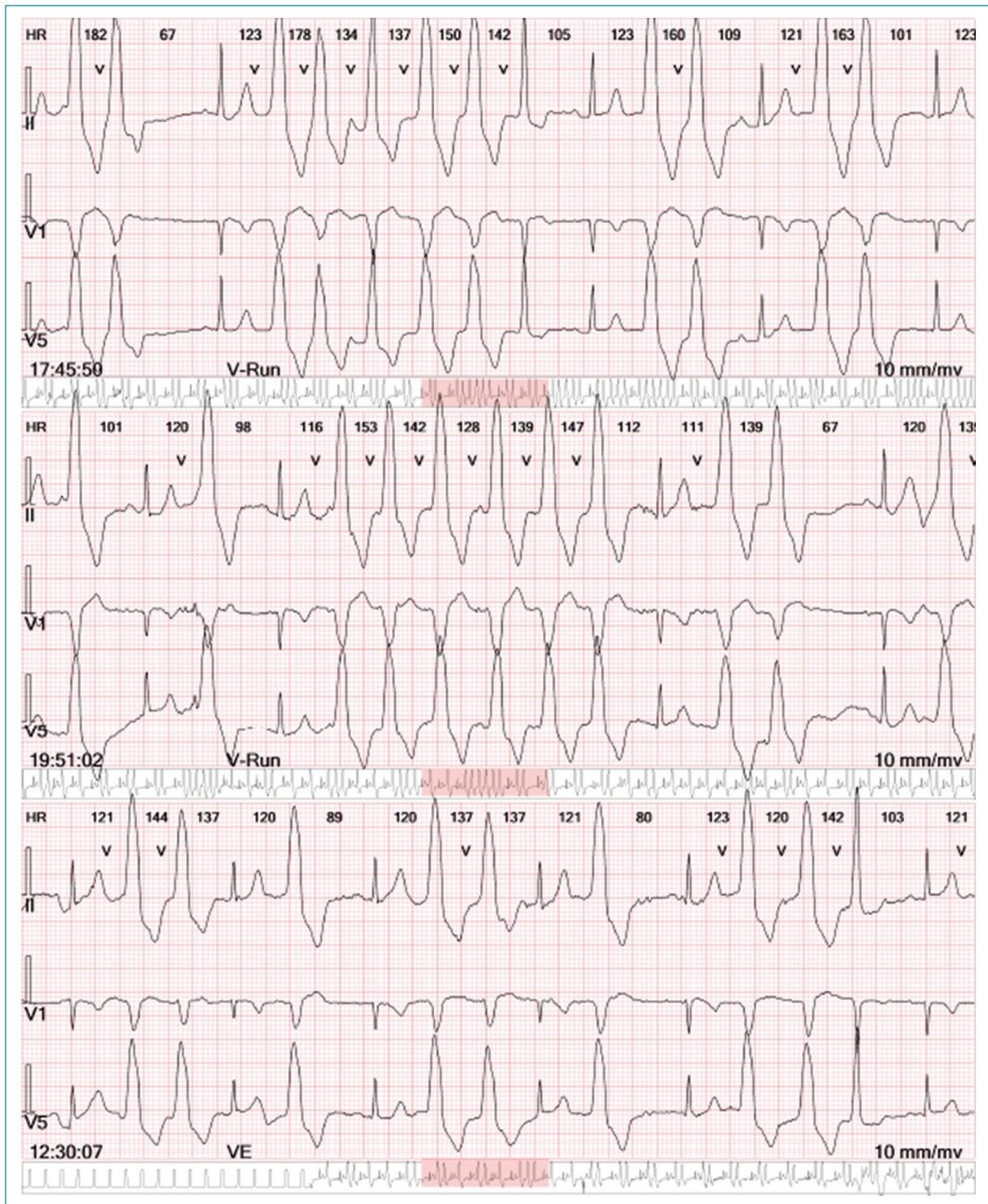
En la valoración en nuestra institución, se realizó electrocardiograma basal el cual evidenció un complejo ventricular prematuro con aparente origen en el tracto de salida del ventrículo derecho, sin prolongación del QT (Fig. 1). En el EKG Holter de 24 horas llamó la atención la presencia de complejos ventriculares prematuros muy frecuentes, con una carga arrítmica del 80% y múltiples episodios de taquicardia ventricular monomórfica no sostenida (Fig. 2). Se realizó resonancia magnética de corazón, la cual evidenció fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 35%, sin documentación de zonas de realce ni cicatriz. Se realizó prueba de esfuerzo en la que se reprodujo la taquicardia ventricular. Al considerar la edad de la paciente y

la presencia de taquicardia ventricular se decidió solicitar test genético.

Se realizó secuenciación exómica completa individual con resultado positivo que reportó variante de significado clínico incierto en heterocigosis en el *ANK2* c.9103A>G (*P.Ile3035Val*). Como posible diagnóstico genético se determinó arritmia cardíaca relacionada con mutación en el gen que codifica para la proteína ankirina B.

Se decidió realizar estudio electroanatómico con sistema de mapeo 3D Ensite precision con catéter HD Grid. Se procedió a la canulación de la vena femoral derecha con dos introductores, Sr0 y 7F, a través de los cuales se introdujeron los electrocáteteres. Para la ablación se utilizó un catéter de radiofrecuencia irrigado Tactiath bidireccional curva D con punta de 4 mm. Se introdujo un catéter decapolar al seno coronario, y por la arteria femoral izquierda un introductor 8F para catéter de ablación por vía aórtica retrógrada. Siempre se estimuló al doble de los umbrales inicialmente obtenidos y los diferentes estímulos prematuros se introdujeron 40 ms por encima de los periodos refractarios en forma decremental y utilizando una anchura de pulso de 2 ms. Se documentaron las 12 derivaciones del electrocardiograma de superficie y los electrogramas intracavitarios de la aurícula derecha, el haz de His y el ventrículo derecho (VD).

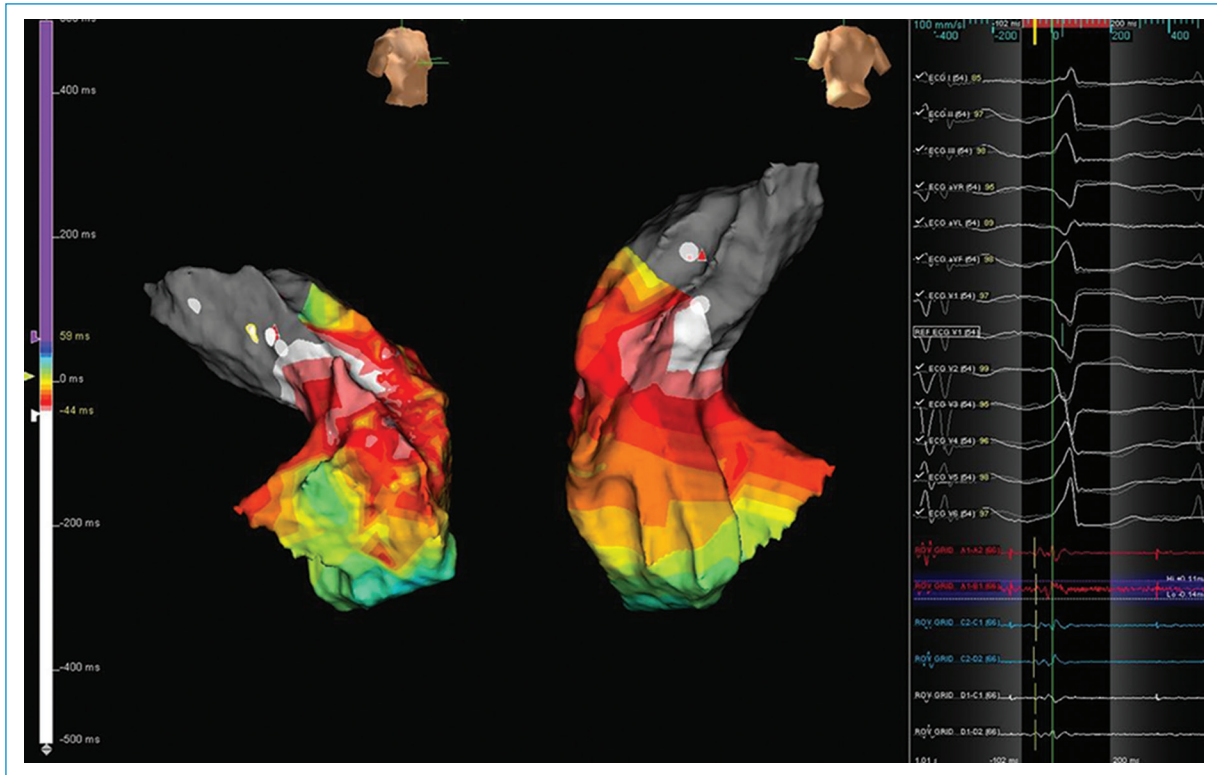
Durante todo el estudio presentó extrasístolia ventricular bigeminada con eje positivo en pared inferior y



**Figura 2.** Holter EKG de 24 horas con evidencia de episodios de taquicardia ventricular monomórfica no sostenida. EKG: electrocardiograma.

patrón de bloqueo de rama izquierda. Finalmente, mediante el uso de mapeo no fluoroscópico EnSite precision, se procedió a realizar reconstrucción tridimensional

de los tractos de salida derecho e izquierdo, cúspides y ventrículo izquierdo. Se identificó un sitio de mayor precocidad en la zona 2 septal del tracto de salida



**Figura 3.** Reconstrucción tridimensional de los tractos de salida derecho e izquierdo, cúspides y ventrículo izquierdo.

derecho subvalvular y se procedió a realizar ablación con lesiones de radiofrecuencia de 30 W y 40 grados de temperatura con desaparición de la extrasistolia (Fig. 3).

Dos meses después refirió encontrarse asintomática y no se evidenció recurrencia de la arritmia en el EKG basal o en el EKG Holter de 24 horas. Adicionalmente, se evidenció fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 65% estimada por ecocardiograma transtorácico y recuperación completa de su clase funcional. Se decidió continuar manejo betabloqueador el cual ha sido tolerado hasta ahora.

## Discusión

Se presenta por primera vez el caso de una paciente con una asociación entre la mutación en el gen *ANK2 c.9103A>G (P.Ile3035Val)*, variante con significado clínico incierto en heterocigosis, y compromiso cardíaco dado por taquicardia ventricular sin sustrato isquémico. Ante esta asociación se determinó que cursaba con síndrome de ankirina B. En este caso en particular, la variante en el gen *ANK2* detectada es de *novo* y de característica dominante.

El síndrome de ankirina B es un desorden arritmogénico primario excepcionalmente inusual, que se caracteriza por una alteración en la regulación del  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}_2^+$  intracelular secundaria a la deficiencia de la proteína ankirina B<sup>4</sup>. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la presencia de QT largo tipo 4 y la disfunción sinusal, con una predisposición al desarrollo de torsades de pointes y muerte súbita. Sin embargo, existen otros espectros de presentación clínica, como la fibrilación auricular y la taquicardia ventricular monomórfica y polimórfica<sup>5</sup>.

La paciente del caso clínico descrito cursa con un síndrome de ankirina B, el cual se manifestó a temprana edad por episodios de taquicardia ventricular no sostenida, no colapsante, arritmia que produjo síntomas con periodicidad diaria y convelló al desarrollo de taquicardiomiopatía. Esta última es una causa potencialmente reversible de disfunción sistólica, la cual ocurre tanto en corazones estructuralmente sanos como en aquellos con cardiopatías, y se asocia a arritmias persistentes, con frecuencias cardíacas elevadas<sup>6</sup>.

El tratamiento óptimo del síndrome de ankirina B es controversial y dependerá de las manifestaciones clínicas presentes. Debido a la no respuesta a betabloqueadores y ante la evidencia de taquicardiomiopatía

y el riesgo de muerte súbita, se decidió realizar ablación por radiofrecuencia de su sustrato arritmico ventricular. Este procedimiento fue exitoso ya que condujo a la resolución de los síntomas, la recuperación de la función sistólica del ventrículo izquierdo y la desaparición tanto de los complejos ventriculares prematuros, como de los episodios de taquicardia ventricular.

Al ser una enfermedad de índole genética, se recomienda realizar seguimiento clínico estricto, ya que existe la posibilidad de aparición de nuevas arritmias cardíacas. A su vez, se recomienda la limitación de actividad física de gran intensidad dado que la estimulación catecolaminérgica puede desencadenar taquiarritmias en estos pacientes<sup>5</sup>. Todos los pacientes en edad reproductiva deben recibir consejería genética.

## Conclusión

El síndrome de ankirina B es una enfermedad genética que constituye una causa inusual de taquicardia ventricular idiopática en pacientes jóvenes. El tratamiento de la enfermedad dependerá de las arritmias asociadas y qué tanto estas comprometan el estado general del paciente. La ablación por radiofrecuencia es una estrategia eficaz para el manejo de las arritmias ventriculares. En todos los casos se considera fundamental la realización de seguimiento clínico estricto y consejería genética.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Bennett V, Baines AJ. Spectrin and ankyrin-based pathways: Metazoan inventions for integrating cells into tissues. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1353-92. DOI:10.1152/physrev.2001.81.3.1353.
2. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, et al. Phenotypic variability of *ANK2* mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Circ J.* 2016;80(12):2435-42. DOI:10.1253/circj.CJ-16-0486.
3. Koenig SN, Mohler PJ. The evolving role of ankyrin-B in cardiovascular disease. *Hear Rhythm.* 2017;14(12):1884-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.07.032.
4. 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(6923):634-9. DOI:10.1038/nature01335.
5. Mohler PJ, Le Scouarnec S, Denjoy I, Lowe JS, Guicheney P, Caron L, et al. Defining the cellular phenotype of "ankyrin-B syndrome" variants: Human *ANK2* variants associated with clinical phenotypes display a spectrum of activities in cardiomyocytes. *Circulation.* 2007;115(4):432-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.656512
6. Walker NL, Cobbe SM, Birnie DH. Tachycardiomyopathy: a diagnosis not to be missed. *Heart.* 2004;90(2):1-3. DOI:10.1136/hrt.2003.017129.