

# Calmodulinopatías: una nueva etiología de muerte súbita cardíaca en niños

Juan Jiménez-Jáimez

**Palabras clave:** CALMODULINOPATÍAS  
MUERTE SÚBITA CARDÍACA  
NIÑO

**Key words:** CALMODULINOPATHIES  
SUDDEN CARDIAC DEATH  
CHILD

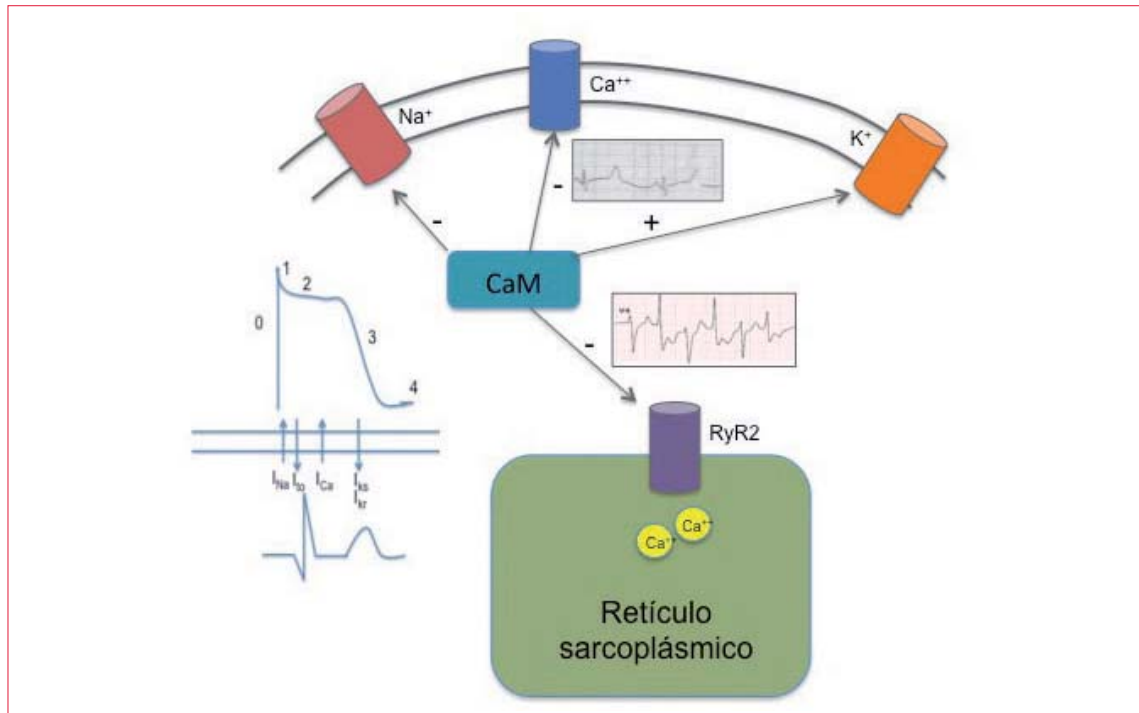
La muerte súbita cardíaca (MSC) en población infantil está causada principalmente por cardiopatías congénitas estructurales y enfermedades de origen genético como las miocardiopatías y las canalopatías<sup>(1,2)</sup>. En concreto, las canalopatías engloban un grupo de trastornos eléctricos primarios del corazón, sin alteraciones anatómicas apreciables, pero que predisponen a sufrir arritmias ventriculares polimórficas y MSC. Entre ellas, se incluyen el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVCP) y el síndrome de QT corto. Los genes más frecuentemente asociados a estos trastornos codifican canales de sodio, potasio y calcio involucrados en diferentes fases del potencial de acción cardíaco. La aparición de técnicas de secuenciación masiva como *next generation sequencing* ha aumentado la rentabilidad del test genético para identificar mutaciones probablemente causales en las cardiopatías hereditarias<sup>(3-5)</sup>.

Recientemente la aplicación de estas técnicas en niños con canalopatías de etiología no aclarada ha permitido el descubrimiento de mutaciones en genes que codifican la calmodulina (CaM), una ubicua proteína de unión al calcio intracelular<sup>(6-8)</sup>. Casi todas las mutaciones identificadas impiden la unión de la proteína al calcio y la incapacita para modular dianas moleculares específicas en el corazón. Ello provoca una predisposición a arritmias ventriculares polimórficas por diferentes mecanismos, motivo por el que causa MSC a edades muy precoces. Es reseñable el grado de conservación tan elevado que presenta la proteína CaM, sin cambios en aminoácidos desde la aparición de los vertebrados. Relativamente pequeña, está formada por un dominio globular N-terminal y otro C-terminal, casi simétricos, separados por una hélice alfa. Cada uno de los domi-

nios contiene dos lugares de unión al calcio formados por 12 residuos rodeados por dos hélices<sup>(9)</sup>.

La fisiopatología mediante la cual mutaciones en calmodulina producen alteración de la función de los canales iónicos y fenotipo de canalopatía cardíaca no es bien conocida. Existen datos que sugieren una mala regulación de la apertura y cierre de los canales de sodio y potasio de la membrana celular, respectivamente, conllevando una prolongación por este motivo del potencial de acción y del intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Sin embargo, datos recientes sugieren que la corriente afectada es de calcio, motivado por la falta de inactivación de canales de Cav 1.2 tipo L durante la fase 2 del potencial de acción, condicionando una entrada excesiva de calcio en esta fase y prolongando el potencial de acción<sup>(10-14)</sup>. Otras mutaciones, quizá las más alejadas del cuarto dominio y del extremo C-terminal, como la N98S y la N53I, producen un fenotipo más consistente con TVCP<sup>(15)</sup>, con extrasistolia pleomórfica con el ejercicio y taquicardia ventricular bidireccional. Algunos autores han estudiado el mecanismo molecular que conlleva la aparición de pospotenciales, siendo la hipótesis más plausible la activación excesiva del canal ryanodina por la CaM unida de forma defectuosa al calcio<sup>(16)</sup>, y motivando por este motivo una sobrecarga diastólica de calcio citoplasmático, que es la anomalía eléctrica de base de los pospotenciales tardíos observados en la TVCP. En resumen, la CaM regula procesos intracelulares esenciales para la correcta generación del potencial de acción cardíaco y la contracción del miocardiocito, por lo que los mecanismos moleculares para la provocación de arritmias son diversos (figura 1).

Existen tres genes que codifican dicha proteína situados en diferentes cromosomas: *CALM1*,



**Figura 1.** Esquema representativo de la acción moduladora de la calmodulina sobre canales de la membrana plasmática y del retículo sarcoplásmico. La calmodulina disminuye la disponibilidad de canales de sodio y favorece la inactivación de canales de calcio, mientras que favorece las corrientes repolarizadoras de potasio. A nivel de la ryanodina promueve el cierre de estos canales para evitar la sobrecarga citosólica de calcio.

*CALM2*, y *CALM3*, con secuencias de nucleótidos que completan los 149 aminoácidos que la componen, idénticas entre sí. Las tres proteínas se expresan en el corazón, aunque quizá con mayor intensidad *CALM3*<sup>(6)</sup>. Interesantemente, *CALM3* es el gen que con menor frecuencia se ha asociado a enfermedades eléctricas primarias y arritmias, y los escasos casos descritos son especialmente severos<sup>(17)</sup>. Ello hace pensar que mutaciones en este gen son poco compatibles con la vida. Sin embargo, ha sido en *CALM1* y *CALM2* donde se ha descrito la mayoría de mutaciones, todas ellas con un escenario clínico similar: edad muy temprana de presentación (habitualmente antes de los 5 años de edad), prolongación acusada del intervalo QTc en mutaciones más cercanas al extremo C-terminal de la proteína, y fenotipos compatibles con TVCP en aquellas mutaciones del dominio N-terminal, frecuente presencia de bloqueo auriculoventricular 2:1 y alternancia de la onda T, y una alta incidencia de arritmias ventriculares malignas a edad muy precoz, incluso con muerte súbita. Este fenotipo común ha motivado que se clasifique la enfermedad desde el punto de vista molecular como calmodulinopatía, diferenciándolo del resto de enfermedades eléctricas primarias en la infancia por su etiología genética y su curso clínico particular.

Existen escasos datos de series de pacientes en la literatura, ya que la mayoría de artículos publicados han correspondido a casos clínicos aislados apoyados en elegantes estudios funcionales. Recientemente se ha presentado un trabajo en el último congreso de la American Heart Association donde se describen las consecuencias clínicas de las mutaciones en *CALM* en la serie más amplia hasta la fecha, denominada International Calmodulinopathy Registry (ICaMR)<sup>(18)</sup>. De los 49 pacientes portadores de mutaciones patogénicas en heterocigosis en cualquiera de los genes *CALM*, el 84% había presentado eventos arritmicos al momento del estudio con una edad media de los mismos de cuatro años. Destaca la elevada incidencia de parada cardíaca o MSC, con 61% de los casos, muy superior a cualquier otro trastorno eléctrico primario en la infancia. Los fenotipos descritos fueron fundamentalmente síndrome de QT largo y taquicardia ventricular catecolaminérgica.

En resumen, las mutaciones en *CALM* provocan un fenotipo de canalopatía en niños con una especial gravedad y precocidad respecto a otras etiologías genéticas de enfermedades eléctricas primarias. Los genes *CALM1-3* deben ser secuenciados en niños con canalopatías y estudio genético convencional negativo, y las medidas terapéuticas en portadores deben instaurarse de forma precoz para evitar eventos arritmicos graves.

## Bibliografía

1. **Bardai A, Berdowski J, van der Werf C, Blom MT, Ceelen M, van Langen IM, et al.** Incidence, causes, and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in children: a comprehensive, prospective, population-based study in the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(18):1822-8.
2. **Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, Maeda C, Harmon K, Eisenberg M, et al.** Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review. *Circulation* 2012; 126(11):1363-72.
3. **Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P.** Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91(5):1512-9.
4. **Medeiros Domingo A, Iturralde Torres P, Ackerman MJ.** Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(7):739-52.
5. **Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, Napolitano C, Ronchetti E, Piccinini A, et al.** Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001; 358(9290):1342-3.
6. **Nyegaard M, Overgaard MT, Søndergaard MT, Vranas M, Behr ER, Hildebrandt LL, et al.** Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet* 2012; 91(4):703-12.
7. **Crotti L, Johnson CN, Graf E, De Ferrari GM, Cuneo BF, Ovadia M, et al.** Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation* 2013; 127(9):1009-17.
8. **Marsman RF, Barc J, Beekman L, Alders M, Dooijes D, van den Wijngaard A, et al.** A mutation in CALM1 encoding calmodulin in familial idiopathic ventricular fibrillation in childhood and adolescence. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(3):259-66.
9. **Chin D, Means AR.** Calmodulin: a prototypical calcium sensor. *Trends Cell Biol* 2000; 10(8):322-8.
10. **Pipilas DC, Johnson CN, Webster G, Schlaepfer J, Fellmann F, Sekarski N, et al.** Novel calmodulin mutations associated with congenital long QT syndrome affect calcium current in human cardiomyocytes. *Heart Rhythm* 2016; 13(10):2012-9.
11. **Boczek NJ, Gomez-Hurtado N, Ye D, Calvert ML, Tester DJ, Kryshtal DO, et al.** Spectrum and prevalence of CALM1-, CALM2-, and CALM3-encoded calmodulin variants in long QT syndrome and functional characterization of a novel long QT syndrome-associated calmodulin missense variant, E141G. *Circ Cardiovasc Genet* 2016; 9(2):136-46.
12. **Limpitkul WB, Dick IE, Joshi-Mukherjee R, Overgaard MT, George AL Jr, Yue DT.** Calmodulin mutations associated with long QT syndrome prevent inactivation of cardiac L-type Ca(2+) currents and promote proarrhythmic behavior in ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 74:115-24.
13. **Yin G, Hassan F, Haroun AR, Murphy LL, Crotti L, Schwartz PJ, et al.** Arrhythmogenic calmodulin mutations disrupt intracellular cardiomyocyte Ca<sup>2+</sup> regulation by distinct mechanisms. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3):e000996.
14. **Shamgar L, Ma L, Schmitt N, Haitin Y, Peretz A, Wiener R, et al.** Calmodulin is essential for cardiac IKS channel gating and assembly: impaired function in long-QT mutations. *Circ Res* 2006; 98(8):1055-63.
15. **Jiménez-Jáimez J, Palomino Doza J, Ortega Á, Macías-Ruiz R, Perin F, Rodríguez-Vázquez del Rey MM, et al.** Calmodulin 2 mutation N98S is associated with unexplained cardiac arrest in infants due to low clinical penetrance electrical disorders. *PLoS One* 2016; 11(4):e0153851.
16. **Hwang HS, Nitu FR, Yang Y, Walweel K, Pereira L, Johnson CN, et al.** Divergent regulation of ryanodine receptor 2 calcium release channels by arrhythmogenic human calmodulin missense mutants. *Circ Res* 2014; 114(7):1114-24.
17. **Reed GJ, Boczek NJ, Etheridge SP, Ackerman MJ.** CALM3 mutation associated with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2015; 12(2):419-22.
18. **Crotti L, Spazzolini C, Boczek N, Jiménez-Jáimez J, Makita N, Tester D, et al.** International Calmodulinopathy Registry (ICaMR). *Circulation* 2016; 134(Suppl 1):A14840.