

# Nueva mutación en el canal HCN4 en paciente pediátrico con bloqueo auriculoventricular de 2.º grado

E. Gil, V. Olaya, S. Huerta, A. Nos, J. García  
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón

## Resumen

La presencia de un bloqueo AV de primer y segundo grado tipo Mobitz I se considera un hallazgo benigno en gente joven y en periodos nocturnos.

Presentamos el caso de una niña de 3 años de edad en la que se detectó de forma casual un bloqueo AV de primer y segundo grado tipo I, portadora de una mutación probablemente patogénica en el gen que regula la actividad de marcapasos del corazón.

## Palabras clave

Bloqueo AV, gen *HCN4*, corriente *funny*

## Abstract

*Title:* New mutation in the HCN4 channel in a pediatric patient with 2nd atrioventricular block

The presence of a first and second degree type Mobitz I AV block is considered a benign finding in young people and at night periods.

We report a case of a 3 year-old girl in whom a type I first and second degree AV block was detected, carrying a probably pathogenic mutation in the gene that regulates the pacemaker activity of the heart.

## Keywords

AV block, HCN4 gene, funny current

## Caso clínico

Preescolar mujer de 3 años de edad derivada a consultas externas de Cardiología Infantil desde atención primaria por arritmia en la auscultación. Abuelo paterno portador de marcapasos en sexta década de la vida postinfarto agudo de miocardio, sin otros antecedentes de interés desde el punto de vista cardiológico.

A la exploración física destacan: tonos cardiacos rítmicos con frecuencia cardiaca de 80 lpm y soplo de características inocentes.

En los electrocardiogramas realizados en varias visitas, se aprecia ritmo sinusal con bloqueo AV de 1.º grado (figura 1) y bloqueo AV de 2.º grado tipo Mobitz I (figura 2).

Estudio ecocardiográfico con corazón normal en estructura y función.

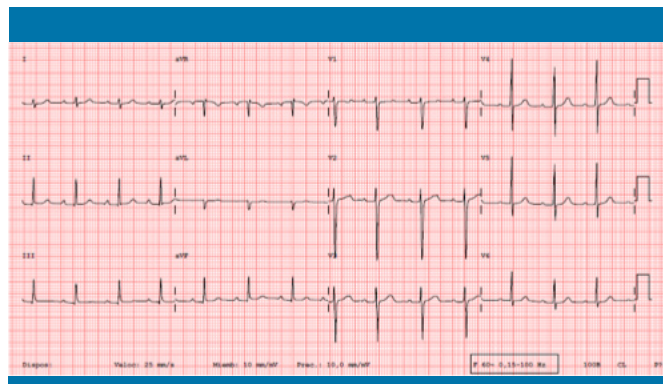


Figura 1. Bloqueo AV de 1.º grado

Fecha de recepción: 21/02/19. Fecha de aceptación: 26/11/19.

ECG-Holter en el que se registran periodos de bloqueo AV de 1.º grado con intervalo PR variable entre 0,21 y 0,27 segundos, que llega a normalizarse con la taquicardización y periodos de bloqueo AV de 2.º grado tipo Mobitz I con Wenckebach variable.

Se realiza estudio genético mediante técnicas de ultrasecuenciación (NGS) para descartar alteraciones del sistema específico de conducción cardiaco, detectando en heterocigosis la variante c. 3695A>G (p.Asn 1202Ser) en el gen *HCN4*, variante no descrita en las bases de datos poblacionales consultadas. No obstante, la predicción in silico sugiere que es un cambio patogénico.

El estudio de los progenitores no muestra alteraciones (ECG-Holter y analítica para estudio de lupus eritematoso sistémico).

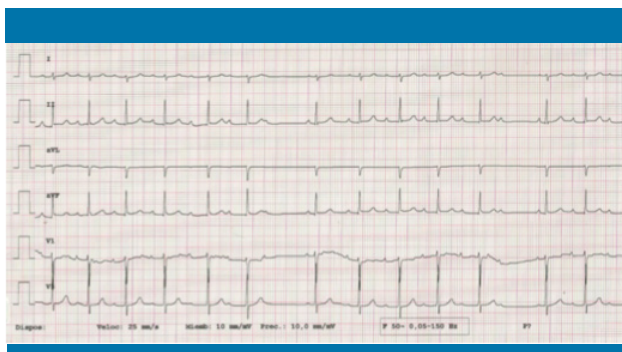


Figura 2. Bloqueo AV de 2.º grado tipo Mobitz I con Wenckebach variable

## Discusión

La actividad de marcapasos del corazón está basada en la actividad de canales iónicos de la membrana de células especializadas, localizadas principalmente en el nodo sinusal, que generan de forma espontánea y repetida potenciales de acción gracias a varios mecanismos celulares y moleculares, entre los que destaca la corriente *If* (*funny current*), que permite durante la diástole la entrada combinada de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> y así despolarizar la membrana celular hasta alcanzar el umbral para que se genere un nuevo potencial de acción.

Dicha corriente *If* depende de los canales HCN (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated*), codificados genéticamente en la región 24.1 del brazo largo del cromosoma 15 con varias isoformas, de las que HCN4 se expresa fundamentalmente en el nodo sinusal (80%)<sup>1</sup>.

Las mutaciones en este gen reducen el flujo de iones Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> al interior de la célula, asociándose a patologías como la disfunción del nodo sinusal, el síndrome de Brugada y trastornos de la estructura cardiaca como la miocardiopatía no compactada<sup>2</sup> (se presupone que el mal funcionamiento del canal pudiera influenciar directamente en los cardiomiocitos primordiales a lo largo de las etapas tempranas del desarrollo).

Nuestro caso supone la detección de una variante del gen *HCN4* probablemente patogénica, y no descrita hasta el momento, en una paciente en edad pediátrica con bloqueo AV. Tras revisar la literatura descrita sólo hay un caso publicado de bloqueo auriculoventricular asociado a mutaciones del gen *HCN4* variante Gly1097tpor en una mujer japonesa de 69 años con bloqueo auriculoventricular<sup>3</sup>.

## Conclusión

Aunque la presencia de un bloqueo AV de primer y segundo grado tipo Mobitz I se considera un hallazgo benigno en gente joven y en periodos nocturnos, que se produce por hipertono vagal, hay que estar alerta cuando es visualizado en los pacientes en periodo de actividad, pues puede ser predictor de eventos adversos o de progresión al estar relacionado con enfermedades del tejido específico de conducción cardiaco. Como en el caso descrito, en el que se ha detectado una mutación en el gen *HCN4* posiblemente patogénica, estaría justificado el seguimiento de estos pacientes ante la posibilidad de progresar a grados más altos de bloqueo a lo largo de la vida. ■

## Bibliografía

1. ChitraShintre, Ashley C.W. Pike, Anna Maria Tessitore, Leela Shrestha, Shubhashish Mukhopadhyay, Juha Huiskonen, et al. Human Hyperpolarization Activated Cyclic Nucleotide Gated Ion Channel 4 (HCN4); A Target Enabling Package. Zenodo. 2018.
2. Yokoyama R, Kinoshita K, Hata Y, et al. A mutant HCN4 channel in a family with bradycardia, left bundle branch block, and left ventricular non-compaction. *Heart Vessels*. 2018; 33: 802.
3. Zhou J, Ding WG, Makiyama T, Miyamoto A, Matsumoto Y, Kimura H, et al. A novel HCN4 mutation, G1097W, is associated with atrioventricular block. *Circ J*. 2014; 78: 938-942.