

Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica.

Fernando Wangüemert. Paola Berne. Carmelo Pérez. Manuel Landín. Joaquín Ruiz de Castroviejo

Clínica San Roque. Unidad de Cardiología. Las Palmas de Gran Canaria. España.

RESUMEN

La Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica es una enfermedad arritmogénica familiar caracterizada por taquiarritmias ventriculares polimórficas mediadas adrenérgicamente, que pueden causar síncope, parada cardíaca y muerte súbita, en pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural. La tasa de mortalidad es elevada, afectando a niños y jóvenes por otra parte sanos.

Se han identificado mutaciones en los genes que codifican los receptores cardíacos tipo 2 de la Ryanodina (RYR2) y de la Calsequestrina (CASQ2) como las responsables de las formas autosómicas dominante y recesiva respectivamente.

Cuando se sospecha el origen arritmogénico de un síncope, la prueba de esfuerzo es fundamental, siendo el test más sensible en el caso de la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Sin tratamiento, se ha documentado una mortalidad del 30% a la edad de 30 años en pacientes sintomáticos. Los betabloqueantes son el tratamiento de elección, y deben iniciarse de forma precoz, incluyendo los pacientes asintomáticos que sean portadores de una mutación en el gen, ya que en ocasiones la muerte súbita es la primera manifestación clínica de la enfermedad.

Sin embargo, se ha descrito una incidencia de hasta un 30% de eventos cardíacos a pesar del tratamiento betabloqueante, por lo que en los casos más graves es necesaria la implantación de un desfibrilador automático.

En esta revisión se resume el conocimiento actual sobre las características clínicas, diagnóstico, bases genéticas, tratamiento y factores pronósticos de la Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

Correspondencia:

Clínica San Roque
C/ Dolores de la Rocha, 5. Las Palmas de Gran Canaria.
CP: 35001
Teléfono: 928 012 646- 928 012 647
Correo electrónico: fwanguemert@mac.com

INTRODUCCIÓN

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), es una enfermedad potencialmente letal que se caracteriza por producir arritmias ventriculares mediadas adrenérgicamente dando lugar a síncope y muerte súbita (MS) en niños y jóvenes sin cardiopatía estructural¹. La enfermedad fue descrita inicialmente por Coumel et al² en 1978 y por Leenhardt et al¹ en 1995. Sin embargo, la descripción de sus bases genéticas y su relación con la homeostasis del calcio intracelular no fueron descritas hasta el año 2001 por Priori et al³ y Lahat et al⁴.

La TVPC se engloba dentro de las denominadas canalopatías, y es una de las formas más severas de los trastornos arritmogénicos hereditarios. Sin tratamiento, se ha documentado una mortalidad de un 30% en las tres primeras décadas de la vida en pacientes sintomáticos. En ocasiones, la MS puede ser la primera manifestación de la enfermedad⁵.

Los fármacos betabloqueantes (BB) constituyen el tratamiento de elección y se deben iniciar tan pronto como sea posible⁶. Sin embargo, y aunque el uso de betabloqueantes se asocia con tasas más bajas de eventos, estos no aseguran la desaparición de las arritmias ni de los episodios clínicos, por lo que en algunos pacientes es necesaria la utilización de otras medidas terapéuticas⁷.

El diagnóstico de la TVPC, viene determinado por la clínica y la historia familiar. Hasta un 30% de los pacientes presentan antecedentes familiares de síncope y de muerte súbita¹. El electrocardiograma (ECG) de reposo, el ecocardiograma y el estudio electrofisiológico son frecuentemente normales. La prueba de esfuerzo constituye la prueba diagnóstica esencial, ya que en ella se documentan con frecuencia arritmias ventriculares gradualmente más complejas, siendo típica la aparición de taquicardia ventricular con morfología bidireccional⁸.

En esta revisión se resume el conocimiento actual sobre las características clínicas, diagnóstico, ba-

ses genéticas, tratamiento y factores pronósticos de la TVPC.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La TVPC se ha estimado que tiene una prevalencia de 1/10000⁹. Los síntomas de la enfermedad habitualmente se inician durante la infancia, y pueden ser mareos, convulsiones, y, típicamente un síncope desencadenado por un esfuerzo o emoción¹. La edad media del inicio de los síntomas es de 8 años, pero el primer síncope también puede aparecer en la etapa adulta en algunas ocasiones. Hasta un 30% de los pacientes presentan antecedentes familiares de síncope y de muerte súbita¹.

En la tabla I se expone la edad de inicio de los síntomas en las principales series de pacientes publicadas.

Aproximadamente un 30% de los pacientes tienen síntomas antes de la edad de 10 años, y hasta un 60% han tenido al menos un episodio sincopal antes de la edad de 40 años. Sin embargo, en ocasiones la MS puede ser la primera manifestación de la enfermedad⁵. Por ello, es fundamental la realización de un estudio familiar completo de aquellos pacientes diagnosticados de TVPC, ya que es posible la elaboración de un screening genético con el fin de ofrecer tratamiento profiláctico a aquellos familiares asintomáticos portadores de la mutación¹⁰.

Tabla I

Resumen de estudios publicados con series de pacientes con TVPC.

Autores	Nº Pacientes	Edad Inicio de Síntomas
Leenhardt et al. 1995	21	3-16
Lahat et al. 2001	13	3.5-12
Priori et al. 2002.	30	2-38
Sumitomo et al. 2003	29	2-30
Allouis et al. 2005	11	6-27
Postma et al. 2005	12	4-51
Celiker et al. 2009	16	4.5-12
Hayashi et al 2009	50	12

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma (ECG) en reposo, el ecocardiograma, el estudio electrofisiológico e incluso el registro Holter ECG son con frecuencia normales. En algunos pacientes con TVCP, se pueden detectar pequeñas anomalías en el ECG de reposo como la bradicardia sinusal, ondas U prominentes, o intervalo QT límite, pero ninguna de estas características se ha considerado suficientemente específica para ser utilizada en el diagnóstico⁹.

La descripción original de la enfermedad incluye una arritmia peculiar denominada taquicardia ventricular bidireccional (TVB) que se caracteriza por una rotación del eje del complejo QRS de 180° latido a latido. No obstante, en el estudio de Priori et al¹¹ sólo se describe la aparición de TVB en un 35% de los casos. Por consiguiente, cuando la fibrilación ventricular (FV) aparece como la primera manifestación de la enfermedad, esta se puede clasificar erróneamente como FV idiopática debido a lo anodino del ECG y a la ausencia de cardiopatía estructural. La inducción de arritmias ventriculares es habitualmente reproducible durante la prueba de esfuerzo, por lo que la ergometría constituye el test diagnóstico más importante en esta patología.

Durante el ejercicio hay un empeoramiento gradual en la complejidad de las arritmias ventriculares, iniciándose habitualmente en frecuencias de 110-130 lpm^{1,4}. Suelen comenzar con extrasístoles ventriculares aislados, y, posteriormente dobletes, bigeminismo, TVB y Taquicardia ventricular polimórfica, habitualmente por este orden, desapareciendo gradualmente durante la fase de recuperación (Figura 1).

En ocasiones la ergometría es normal. Algunos pacientes con TVPC no tienen arritmias durante el test de esfuerzo durante la infancia temprana, ocurriendo el cambio en el fenotipo durante la adolescencia. De aquí la importancia de la realización de ergometrías seriadas en pacientes con sospecha de la enfermedad, especialmente en familiares directos de pacientes con TVPC.

La prueba de esfuerzo es también una herramienta útil para monitorizar la dosificación adecuada del tratamiento betabloqueante, así como la eficacia del mismo. Por desgracia, una prueba de esfuerzo normal no garantiza la ausencia de eventos cardíacos durante el seguimiento, tal y como se desprende de los estudios de Hayashi et al⁷ y Haugaa et al¹⁰.

Krahn et al¹² demostraron la utilidad de la realización de un test de adrenalina en la identificación de la etiología de muerte súbita de origen inexplicado. En esa población, conformada por 18 pacientes con muerte súbita cardíaca recuperada, sin evidencia



Figura 1.- Prueba de esfuerzo en un paciente con TVPC. A: ECG de reposo. B: Extrasistolia ventricular aislada. C: Duplete bidireccional. D: Taquicardia ventricular polimórfica autolimitada.

de cardiopatía estructural e intervalo QT corregido normal, y 55 familiares de éstos, el test de adrenalina detectó como causa del episodio de muerte súbita a la TVPC en el 56% de los pacientes, y diagnosticó la patología en 15% de los familiares evaluados. La prueba fue diagnóstica aún en sujetos que no habían presentado arritmias ventriculares en la telemetría o, mucho más importante, la prueba de esfuerzo, aumentando en un remarcable 28% el rendimiento diagnóstico en pacientes con muerte súbita recuperada de origen desconocido.

BASES GENÉTICAS.

En 1999, Swam et al⁵ realizando análisis de ligamiento en dos familias con TVPC, encontrando una correlación con el locus cromosómico 1q42-q43. Posteriormente, en el año 2001, Priori et al³ identificaron el receptor cardíaco de la rianodina (RyR2), como el primer gen asociado a la forma autosómica dominante de la TVPC. El receptor rianodínico regula la liberación del calcio al citoplasma desde el retículo sarcoplásmico durante la fase de meseta del potencial de acción.

Se han encontrado mutaciones en el RyR2 en el 55-60% de los pacientes afectados clínicamente, y se han descrito más de 70 mutaciones diferentes (<http://www.fsm.it/cardmoc>). Las mutaciones tienden a agruparse en ciertas porciones de la

proteína, sugiriéndose que el test genético debería limitarse a estas regiones¹³. Sin embargo el screening de la región completa del gen incrementa la posibilidad de detectar a individuos afectados, ya que hasta un 12% de las mutaciones están fuera de esas regiones críticas⁹.

En el año 2001, Lahat et al⁴ descubrieron una mutación en el gen que codifica la calsequestrina (CASQ2), en una familia de origen beduino, afectada por una forma recesiva de TVPC. La calsequestrina es una proteína reguladora del calcio en el retículo sarcoplásmico, y participa modulando la respuesta del receptor rianodínico al calcio intracelular. Las mutaciones de la calsequestrina constituyen el 1-2% de los pacientes con TVPC. Debido a que los padres de los portadores homocigóticos de la mutación CASQ2 no están afectados clínicamente, se pueden encontrar casos de TVPC en ausencia de historia familiar.

Por último, en el año 2007, se ha detectado una forma autosómica recesiva de TVPC estudiando el cromosoma 7p14-p22, pero el gen implicado no ha sido identificado¹⁴.

Ambos tipos de mutaciones resultan en una sobrecarga plasmática de Ca²⁺ durante la diástole, que aumenta por la acción de las catecolaminas circulantes (ejercicio/emoción), y que por un mecanismo de post-despolarizaciones tardías y actividad

desencadenada genera arritmias ventriculares polimórficas, que pueden eventualmente degenerar en fibrilación ventricular⁸.

TRATAMIENTO Y FACTORES PRONÓSTICOS

Los betabloqueantes (BB) constituyen la mejor opción terapéutica en pacientes con TVPC. Están indicados en todos los pacientes diagnosticados clínicamente y también en todos los portadores asintomáticos de una mutación en el RyR1. El estudio presentado por Hayashi et al⁷, confirmó la incidencia significativamente más baja de eventos cardíacos fatales o casi fatales en pacientes bajo tratamiento con BB. Sin embargo, tras un seguimiento de 8 años, la tasa de eventos cardíacos en los pacientes con BB no fue lo suficientemente baja (27% eventos cardíacos fatales - 11% eventos cardíacos casi fatales). Este efecto incompleto de los BB se podría atribuir, al menos en parte, a un pobre seguimiento del tratamiento. Por ello, es fundamental por parte de los médicos alertar a los pacientes de que olvidar una sola dosis puede dar lugar a arritmias letales. El tipo de BB también podría influir en el resultado. Aunque en el estudio de Hayashi et al no se aleatorizó el tipo de BB utilizado, los datos sugieren que el nadolol utilizado a las dosis adecuadas (>1,5 mg/Kg), mostró una incidencia de eventos cardíacos menor que el resto de BB. No obstante, y debido al pequeño tamaño de las muestras no es posible en la actualidad afirmar la superioridad de un BB con respecto al resto. En lo que si existe un consenso es que hay que administrar los BB de forma continuada y a la dosis máxima tolerada por el paciente.

La prueba de esfuerzo seriada puede ser utilizada como una guía para comprobar la adecuada dosificación del tratamiento. Sin embargo, la ausencia de arritmias ventriculares durante la misma no garantiza la ausencia eventos cardíacos durante el seguimiento⁷.

Recientemente se han publicado varios estudios sobre el tratamiento de pacientes asintomáticos portadores de una mutación-TVPC^{10, 11, 15, 16}. Todos estos estudios coinciden en que hay que administrar BB a los portadores con arritmias inducibles. Sin embargo, existen diferencias con respecto a los portadores de mutación asintomáticos sin arritmias durante la prueba de esfuerzo. Mientras Postma et al¹⁵ y Priori et al¹¹ dieron BB sólo a los que tenían síntomas clínicos o arritmias ventriculares inducidas en la ergometría, Bauce et al¹⁶ dieron BB a todos los portadores de mutación. Swan et al¹⁷ sugirieron que los adultos portadores asintomáticos de mutación no necesitarían BB, mientras que los niños y adolescentes asintomáticos deberían ser tratados

hasta la edad de 20 años. Por el contrario, Hayashi et al⁷ documentaron una frecuencia similar de eventos cardíacos entre sujetos de la prueba y familiares afectados por la mutación, y por consiguiente, recomiendan el tratamiento BB a todos los portadores de mutación-TVPC, independientemente de los hallazgos clínicos.

En el estudio publicado recientemente por Haugaa et al¹⁰ se objetiva una alta prevalencia de arritmias ventriculares en familiares portadores de mutación. En este estudio, dos de los portadores de la mutación no tuvieron arritmias ventriculares en la ergometría realizada antes del inicio del tratamiento BB. Uno de ellos murió durante el seguimiento, tras iniciar el tratamiento con 120 mg de propanolol e incrementarlo a 180 mg por aparecer arritmias ventriculares con el BB durante la ergometría. Al otro se le implantó un desfibrilador automático (DAI) por la aparición de arritmias ventriculares durante el seguimiento. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento BB debe ser administrado a todos los familiares portadores de mutación independientemente de la presencia de arritmias inducidas por el esfuerzo. En una de las familias de este estudio, 8 miembros habían fallecido súbitamente entre los 10 y los 43 años de edad. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento y las medidas preventivas deben continuarse durante la edad adulta.

La historia familiar por tanto, en los pacientes afectados de TVPC es fundamental. La realización de un screening genético de todos los familiares relacionados es una herramienta eficiente que sirve para diagnosticar pacientes y reducir su mortalidad con el tratamiento sistemático con BB de todos los portadores de mutación.

A pesar del tratamiento con BB, aproximadamente un 30% de los pacientes pueden presentar eventos cardíacos durante el seguimiento. A todos estos pacientes hay que implantarles un DAI. Es fundamental por consiguiente, encontrar factores que sean predictores de mal pronóstico, que ayuden a detectar este 30% de pacientes que precisan un desfibrilador automático. En el estudio de Hayashi et al⁷ sobre 101 pacientes (50 sujetos de la prueba) se analizaron los factores de riesgo de eventos arrítmicos durante un período de seguimiento de 8 años. La ausencia de tratamiento BB, el diagnóstico en edades precoces y la muerte súbita recuperada fueron factores predictores independientes. No lo fueron la historia previa de síncope ni las arritmias detectadas en la ergometría. Los resultados del test de esfuerzo durante el seguimiento, se asociaron significativamente con futuros eventos cardíacos, pero la sensibilidad y la especificidad no fueron lo suficientemente altas, (62% pruebas con arrit-

mias versus 33% pruebas sin arritmias; sensibilidad, 0.62; especificidad, 0.67; $P=0.03$) sugiriendo que la ergometría sólo puede ser utilizada como una guía aproximada de la eficacia del tratamiento.

Todos los pacientes con TVPC deben evitar las actividades deportivas de competición y el ejercicio vigoroso o extenuante¹⁸. Se debe insistir en que los deportes que impliquen sobre todo cambios bruscos en la actividad aeróbica, así como los deportes acuáticos, deben ser evitados.

Los antagonistas del calcio también se han propuesto como tratamiento de la TVPC desde las primeras series publicadas¹. Mas recientemente, Swan et al¹⁹ y Sumitomo et al²⁰ documentaron una disminución de la carga arritmica con los calcioantagonistas pero no una prevención completa. Posteriormente Rosso et al²¹ publicaron una serie de pacientes en los que la asociación de BB y verapamil consiguió reducir y, en algunos casos suprimir, la recurrencia de arritmias. Estos resultados sugieren la posibilidad de asociar verapamil en los casos en los que los BB no consiguen suprimir las arritmias inducidas por el esfuerzo.

Algunos estudios preliminares con flecainida también han mostrado resultados alentadores. Watanabe et al²² demostraron que la flecainida redujo las arritmias ventriculares inducidas por el estrés en un modelo experimental en ratones, y en dos pacientes con TVPC con arritmias ventriculares recidivantes refractarias al tratamiento convencional a los que se les había implantado un DAI.

Recientemente, Wilde et al²³ publicaron resultados favorables en tres pacientes con TVPC sometidos a una simpatectomía cardíaca izquierda. Sin embargo, los autores reconocen que no es una técnica que pueda por sí misma garantizar la misma protección que un DAI, y sólo la utilizaron como un tratamiento alternativo para prevenir tormentas eléctricas en pacientes con un DAI.

CONCLUSIONES.

La taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica es un trastorno arritmogénico hereditario que produce muerte súbita en pacientes jóvenes sin cardiopatía estructural. La tasa de mortalidad es elevada, y, sin tratamiento, la enfermedad tiene un mal pronóstico en pacientes sintomáticos. En ocasiones la enfermedad debuta con un síncope desencadenado por un esfuerzo o emoción, pero a veces la muerte súbita es la primera manifestación de la enfermedad.

La prueba de esfuerzo es la prueba clínica fundamental en el diagnóstico, ya que el ECG de reposo

es normal o casi normal. El descubrimiento de las bases genéticas de esta enfermedad nos ha permitido encontrar una nueva herramienta diagnóstica en estos pacientes, que consigue no sólo confirmar los casos clínicos, sino detectar la existencia de familiares portadores asintomáticos de mutaciones en los genes implicados. Estudios recientes indican que la incidencia de eventos cardíacos en estos familiares portadores es similar a la de los pacientes enfermos, por lo que la historia familiar y el screening genético son fundamentales e indispensables en el abordaje de esta enfermedad.

El tratamiento betabloqueante es el arma terapéutica principal en estos pacientes. Aunque no existen datos concluyentes que demuestren la superioridad de un betabloqueante respecto a los demás, en lo que si existe consenso es en que deben ser utilizados a las dosis máximas toleradas por el paciente siendo la prueba de esfuerzo una guía "aproximada" de su efectividad. Los últimos estudios publicados avalan el tratamiento con betabloqueantes tanto a pacientes como a familiares portadores de mutación aunque estén asintomáticos y no presenten arritmias en la ergometría.

Desgraciadamente, la incidencia de eventos cardíacos, aunque menor con el tratamiento betabloqueante, sigue siendo elevada. El desfibrilador automático implantable sería la opción en estos pacientes. Sin embargo, y debido a que los estudios publicados no tienen un número de pacientes suficiente, no existen claros marcadores predictores de eventos fatales a pesar del tratamiento betabloqueante. En todas las series se producen fallecimientos durante el seguimiento. La existencia de síncope previos, la edad temprana en el diagnóstico, la persistencia de arritmias ventriculares en la prueba de esfuerzo o la muerte súbita recuperada son algunos de los factores que se barajan como posibles predictores de gravedad de la enfermedad.

Se necesitan nuevos estudios que nos ayuden a evaluar las indicaciones y eficacia de las alternativas terapéuticas a los betabloqueantes, para mejorar los resultados en estos pacientes con alto riesgo de muerte súbita cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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; 91:1512-1519.
2. Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvrain Y. Catecholamine-induced severe ventricular arrhythmias with Adam-Stokes in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978;40 Suppl:28-37.
3. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene

- (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196–200.
4. Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O 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.
 5. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, Heikkilä P, Paavonen T, Kainulainen K et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2035–42.
 6. Napolitano C, Priori SG. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007;4:675–8.
 7. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119:2426–34.
 8. Cerrone M, Napolitano C, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A paradigm to understand mechanisms of arrhythmias associated to impaired Ca²⁺ regulation. *Heart Rhythm* 2009;6:1652–1659.
 9. Liu N, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:23–30.
 10. Haugaa KH, Leren IS, Berge KE, Bathen J, Loennechen JP, Anfinsen OG et al. High prevalence of exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mutation-positive family members diagnosed by cascade genetic screening. *Europace*. 2010 Mar;12(3):417-23. Epub 2010 Jan 26.
 11. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):69-74.
 12. Krahn AD, Gollob M, Yee R, Gula LJ, Skanes AC, Walker BD et al. Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of adrenaline and procainamide infusion. *Circulation*. 2005;112:2228-2234.
 13. Tester DJ, Arya P, Will M, Haglund CM, Farley AL, Makielski JC et al. Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among unrelated patients referred for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia genetic testing. *Heart Rhythm* 2006;3:800–805.
 14. Bhuiyan ZA, Hamdan MA, Shamsi ET, Postma AV, Mannens MM, Wilde AA, et al. A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p14-p22. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1060–1066.
 15. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J, Alders M, Lupoglazoff JM, Vaksman G et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet* 2005;42:863–70.
 16. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, Bagattin A, Daliento L, Tiso N et al. Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:341–9.
 17. Swan H, Laitinen PJ. Familial polymorphic ventricular tachycardia intracellular calcium channel disorder. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:81–7.
 18. Heidbuchel H, Corrado D, Biffi A, Hoffmann E, Panhuyzen-Goedkoop N, Hoogsteen J, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006; 13: 676–86.
 19. Swan H, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:162–166.
 20. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, Yasuda T, Nakamura Y, Aragaki Y, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart*. 2003;89:66–70.
 21. Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2007;4:1149–1154.
 22. Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380–3.
 23. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2008;358:2024–2029..