



CASO CLÍNICO

Síndrome do QT longo: mutação trigénica, um caso raro



Marina Fernandes*, Sílvia Martins Ribeiro, Victor Sanfins, António Lourenço

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar do Alto Ave, Guimarães, Portugal

Recebido a 14 de agosto de 2014; aceite a 10 de outubro de 2014
Disponível na Internet a 29 de abril de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome QT longo;
Mutação trigénica;
Gene *KCNH2*;
Gene *KCNQ1*;
Gene *SCN5A*;
Taquicardia
ventricular
polimórfica

KEYWORDS

Long QT syndrome;
Triple mutation;
KCNH2 gene;
KCNQ1 gene;
SCN5A gene;
Polymorphic
ventricular
tachycardia

Resumo A síndrome do QT longo congénito (SQTLC) é uma doença hereditária rara, com uma incidência de uma em cada 2000 pessoas, caracterizada por uma repolarização ventricular prolongada e por taquiarritmias ventriculares malignas.

Reportamos o caso de uma doente de 30 anos, com diagnóstico prévio de síncope neurocardiogénica, em que identificamos a SQTLC. A doente implantou cardioversor-desfibrilhador implantável por taquicardia ventricular polimórfica apesar da terapêutica com bloqueador beta.

Foram identificadas nesta doente três mutações em heterozigotia nos genes *KCNH2*, *KCNQ1* e *SCN5A*, achado raro que lhe confere um pior prognóstico.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Long QT syndrome with mutations in three genes: A rare case

Abstract Congenital long QT syndrome (LQTS) is a rare hereditary disease, with an incidence of 1 in 2000, characterized by prolonged ventricular repolarization and malignant ventricular tachyarrhythmias. We report the case of a 30-year-old woman, previously diagnosed with neurocardiogenic syncope, in whom LQTS was identified. The patient received an implantable cardioverter-defibrillator due to polymorphic ventricular tachycardia under beta-blocker therapy. Molecular genetic testing identified three mutations in heterozygosity in the *KCNH2*, *KCNQ1* and *SCN5A* genes, which is a rare finding and is associated with worse prognosis.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

A síndrome do QT longo congénito (SQTLC) é uma doença hereditária rara, com uma incidência de uma em cada

* Autor para correspondência.
Correio eletrónico: a35904@hotmail.com (M. Fernandes).

2000 pessoas, caracterizada por uma repolarização ventricular prolongada e por taquiarritmias ventriculares malignas, caracteristicamente taquicardia ventricular (TV) polimórfica ou *torsades de pointes*, que podem culminar em síncope ou morte súbita¹⁻³. Os eventos arritmicos surgem habitualmente por volta dos 12 anos.

Caso clínico

Doente do género feminino, de 30 anos de idade, avaliada em consulta de cardiologia pediátrica por síncope de repetição. Apresentava síncope de repetição desde a infância, tendo sido primeiramente diagnosticado epilepsia. Realizou teste de *tilt* com registo de resposta vasodepressora; iniciou midodrina, sem melhoria clínica. Desconhecem-se registos eletrocardiográficos dessa altura.

Foi orientada do centro de saúde para consulta de cardiologia neste centro por manter síncope recorrente. A doente referia episódios de pré-síncope e síncope, ocasionalmente precedidos de palpitações e por vezes precipitados pelo ortostatismo.

Não apresentava outros antecedentes médicos relevantes. Na história familiar referia apenas morte súbita da mãe com 46 anos de idade, com antecedentes médicos de diabetes *mellitus* tipo 2, tendo o exame anatomopatológico demonstrado lesões de cardiopatia isquémica crónica.

Não apresentava alterações analíticas e o ecocardiograma transtorácico não evidenciou alterações de relevo. O eletrocardiograma de 12 derivações (ECG) realizado nas consultas de cardiologia registava ritmo sinusal e prolongamento significativo do intervalo QTc (variando entre 500 e 565 ms) (Figura 1). Encontrava-se medicada com carvedilol 12,5 mg bid, não se conseguindo titular a dose por hipotensão sintomática. Atendendo ao resultado do teste de *tilt* anteriormente realizado e sintomas dúbios, foi decidido implantar-se registador de eventos. A doente relatou vários episódios de pré-síncope que corresponderam a períodos de taquicardia sinusal e num dos episódios foi registada TV polimórfica não sustentada (Figura 2). Foi decidido implantar-se

cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI) e cerca de um mês após o procedimento registou-se na monitorização remota choque apropriado por TV polimórfica (Figura 3). Alterada terapêutica bloqueadora beta com início de propranolol.

No teste genético molecular foi encontrada em heterozigotia a mutação c.785delG no exão 4 do gene KCNH2. Esta mutação leva à formação de um codão STOP prematuro na posição 359 da proteína (p.Gly262AlafsX98). Foram ainda encontradas mais duas alterações:

- c.535G > A, em heterozigotia, no exão 3 do gene KCNQ1. Esta alteração leva à substituição de um aminoácido na posição 179 da proteína (p.Gly179Ser).
- c.3068G > A, em heterozigotia, no exão 17 do gene SCN5A. Esta alteração leva à substituição de um aminoácido na posição 1023 da proteína (p.Arg1023His).

Discussão

A síndrome do QT longo é uma doença genética caracterizada por um prolongamento significativo do intervalo QT, predispondo a arritmias ventriculares, manifestando-se clinicamente com síncope, convulsões ou morte súbita em doentes com coração estruturalmente normal^{1,2}. Face à ausência de cardiopatia estrutural e elevada incidência de síncope de etiologia vasovagal e epilepsia nos jovens, o diagnóstico é frequentemente tardio e erróneo⁴.

De acordo com as recomendações de um consenso de peritos o diagnóstico de síndrome de QT longo baseia-se nos seguintes critérios: presença de um *score* de risco de SQTl $\geq 3,5$ na ausência de outras causas secundárias de prolongamento do intervalo QT e/ou presença de uma mutação patogénica num dos genes do SQTl ou um intervalo QTc ≥ 500 ms em ECG repetidos. O diagnóstico poderá ser realizado na presença de um intervalo QTc entre 480-499 ms em ECG repetidos em doentes com síncope inexplicada na ausência de causas secundárias e na ausência de mutações¹.

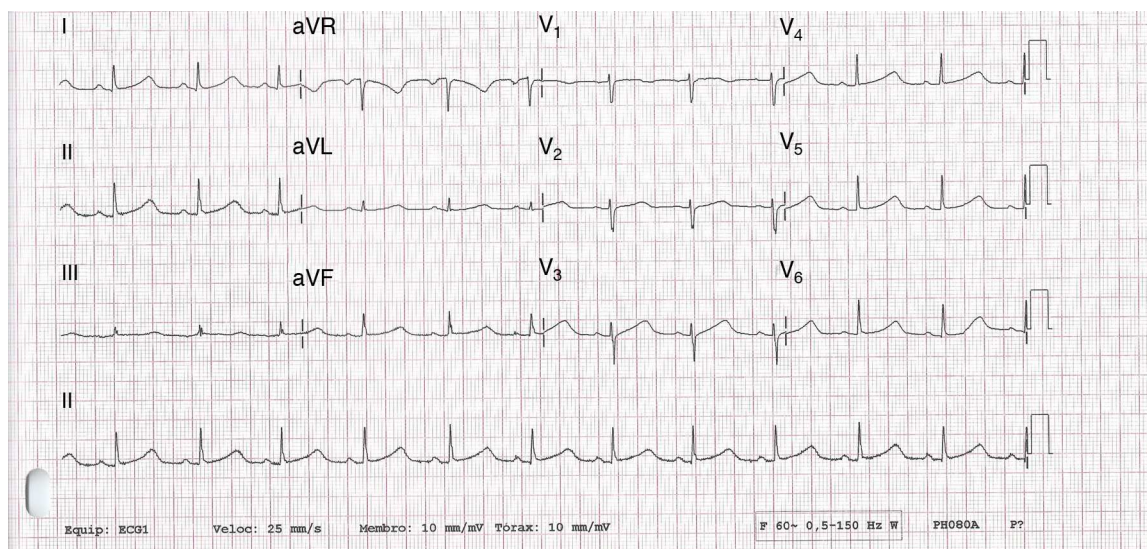


Figura 1 ECG de 12 derivações mostra ritmo sinusal e prolongamento significativo do intervalo QTc (cerca de 565 ms).

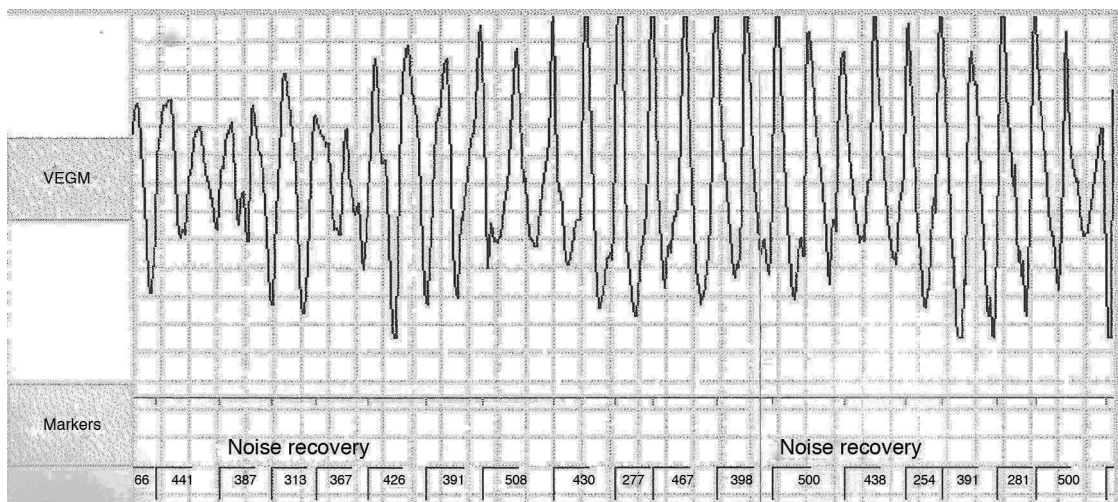


Figura 2 Taquicardia ventricular polimórfica detetada no registor de eventos implantável.

O score de Schwartz estima a probabilidade de diagnóstico de SQTLC com base em critérios clínicos, eletrocardiográficos e história familiar. Apresenta essencialmente duas limitações: apesar da sua alta sensibilidade é pouco específico e exclui o teste genético como critério de diagnóstico, não identificando 30% dos portadores assintomáticos⁵⁻⁸. Já foram identificadas mutações em vários genes e são reportados frequentemente novos casos, sendo que as mais frequentes são mutações nos genes KCNQ1 (SQTLC Tipo 1), KCNH2 (SQTLC Tipo 2) e o SCN5A (SQTLC Tipo3)^{1-3,7,9}. As duas primeiras mutações conduzem a perda

de função dos canais de potássio e a última a ganho de função dos canais de sódio, ocorrendo alteração nas correntes iónicas com subsequente instabilidade da membrana. A maior parte dos casos apresenta um padrão de hereditariedade autossómica dominante.

Através das características clínicas, nomeadamente os *triggers* de taquiarritmias ventriculares, e do padrão eletrocardiográfico do prolongamento do intervalo QT é possível inferir corretamente acerca do genótipo em 70-90% dos casos¹⁰. A SQTLC1 caracteriza-se por uma onda T ampla e larga e, devido à sua dependência adrenérgica, os eventos

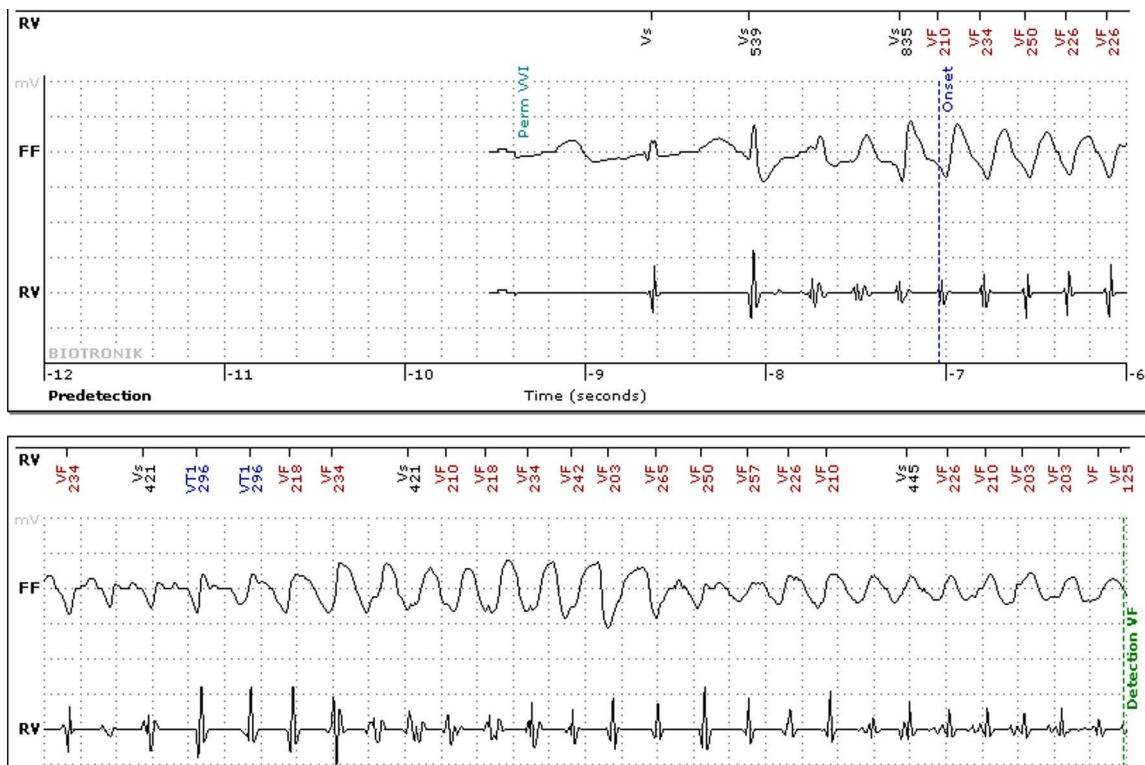


Figura 3 Eletrograma intracardíaco do CDI mostrando taquicardia ventricular polimórfica, detetada por monitorização remota.

arrítmicos surgem durante o exercício ou emoções. Na SQTLC2 a onda T é pouco ampla e entalhada e os *triggers* mais frequentes são emoções e estímulos auditivos. A SQTLC3 caracteriza-se por um prolongamento do intervalo QT essencialmente através de um prolongamento do segmento ST isolétrico e os eventos surgem habitualmente em repouso ou durante o sono, denunciando a sua pouca sensibilidade ao sistema simpático e a sua questionável resposta aos bloqueadores beta^{7,10}.

Quando é registado um prolongamento do intervalo QT é importante excluir iatrogenia farmacológica, hipotireoidismo e distúrbios eletrolíticos. Apesar do QT longo poder surgir no contexto de iatrogenia farmacológica, esta pode também evidenciar uma SQTLC até então oculta.

O teste genético, que identifica a mutação em 50-75% dos casos, assume um papel importante na confirmação do diagnóstico, na identificação dos portadores assintomáticos, na estratificação de risco de eventos arrítmicos e no aconselhamento genético⁷. A identificação dos *silent carriers* é fundamental pois são doentes que têm um risco elevado de arritmias ventriculares graves.

Os doentes de maior risco são os doentes com SQTLC1 e SQTLC2 com QTc > 500 ms e doentes do género masculino com SQTLC3, independentemente do intervalo QTc. A presença de mutações digénicas e mutações compostas são encontradas em 8% dos doentes com SQTLC e associam-se a um fenótipo mais grave^{12,13}.

A nossa doente apresenta três mutações identificadas em três genes distintos. A mutação p.Gly262AlafsX98 no gene KCNH2 foi previamente descrita em doentes com síndrome QT longo (*Human Gene Mutation Database [HGMD] – CD070027*) e está estabelecida como causa desta patologia¹⁴. As mutações p.Gly179Ser no gene KCNQ1 e p.Arg1023His no gene SCN5A também já foram descritas em doentes com síndrome QT longo (HGMD – CM002321 e CM054857, respetivamente)¹⁴.

Em todos os doentes com diagnóstico clínico ou molecular estão contraindicados fármacos que prolonguem o intervalo QT e devem ser identificados e tratados eventuais distúrbios hidroeletrólíticos. Os bloqueadores beta estão recomendados em doentes assintomáticos com intervalo QTc \geq 470 ms e/ou doentes sintomáticos com síncope ou arritmias ventriculares (classe I), podendo ser equacionados em doentes assintomáticos com QTc < 470 ms (classe IIa). A desnervação simpática deve ser considerada nos doentes de alto risco não candidatos a CDI e nos doentes com arritmias ventriculares apesar de medicados com bloqueadores beta ou com intolerância aos mesmos (classe I)¹. Em todos os doentes reanimados de paragem cardiorrespiratória e em doentes com TV ou síncope sob bloqueador beta está indicada a implantação de CDI^{1,2}. Nos doentes com SQTLC3 e intervalo QTc > 500 ms os bloqueadores dos canais de sódio podem ser eficazes, associados aos bloqueadores beta¹. No que diz respeito ao bloqueador beta mais eficaz nestes doentes, existe alguma evidência de que o nadolol e o propranolol possam ser mais seguros e eficazes¹¹.

Conclusões

A síndrome do QT longo é uma doença hereditária rara em doentes sem cardiopatia estrutural, que se associa a

um risco elevado de taquiarritmias ventriculares malignas e morte súbita. O CDI é a estratégia terapêutica indicada após ressuscitação de morte súbita ou persistência de sintomas apesar de terapêutica com bloqueador beta. Este caso descreve uma doente com síndrome do QT longo com identificação genética de três mutações em três genes distintos, uma situação rara, que condiciona um mau prognóstico.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*. 2013;15:1389–406.
2. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114:e385–484.
3. Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358:169–76.
4. Jorge C, Marques JS, Veiga A, et al. Nova mutação na síndrome de QT longo em doente com diagnóstico prévio de epilepsia. *Rev Port Cardiol*. 2011;30:929–35.
5. Hofman N, Wilde AA, Käb S, et al. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *Eur Heart J*. 2007;28:1399.
6. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1866–74.
7. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077–109. Erratum in: *Europace*. 2012; 14:277.
8. Crotti L, Celano G, Dagradi F, et al. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;7(3):18.
9. Silva D, Miltenberger-Miltenyi G, Correia MJ, et al. Novel mutation in the KCNH2 gene associated with long QT syndrome. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:163–4.

10. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103:89–95.
11. Daubert JP, Grant AO, Nilsson KR Jr. Novel insights into beta-blocker therapy for long QT syndromes. Novel insights into beta-blocker therapy for long QT syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2100–2.
12. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, et al. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm*. 2010;7:1411–8.
13. Yoshikane Y, Yoshinaga M, Hamamoto K, et al. A case of long QT syndrome with triple gene abnormalities: Digenic mutations in *KCNH2* and *SCN5A* and gene variant in *KCNE1*. *Heart Rhythm*. 2013;10:600–3.
14. Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database: 2008 update. *Genome Med*. 2009;1:13.