

## Rara Associação de Duas Causas Genéticas de Morte Súbita em Jovem Sobrevivente

*Rare Association of two Genetic Causes of Sudden Death in a Young Survivor*

Dulce Brito,<sup>1</sup> Andreia Magalhães,<sup>1</sup> Nuno Cortez-Dias,<sup>1</sup> Gabriel Miltenberger-Miltenyi<sup>2</sup>

Serviço de Cardiologia - Hospital Universitário de Santa Maria, Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa (CCUL),<sup>1</sup> Instituto de Medicina Molecular (IMM) - Faculdade de Medicina de Lisboa,<sup>2</sup> Portugal

### Introdução

A morte súbita cardíaca (MSC) no jovem tem como causa frequente doenças cardíacas genéticas, nomeadamente canalopatia e cardiomiopatia.<sup>1</sup> Assim sendo, os testes genéticos podem ser essenciais no acompanhamento dos sobreviventes. Atualmente, os diagnósticos genéticos podem incluir a análise paralela de diversos genes relacionados à MSC, mais comumente aqueles associados à canalopatia e à cardiomiopatia hipertrófica (CMH).

O presente relato apresenta o caso de um jovem sobrevivente de MSC, indivíduo duplo-heterozigoto para as mutações nos genes *SCN5A* e *MYBPC3*, ilustrando a complexidade das associações genótipo-fenótipo e as dificuldades das decisões relacionadas às intervenções terapêuticas nas cardiopatias genéticas.

### Relato de Caso

Um jovem saudável de 19 anos de idade sofreu MSC enquanto jogava futebol. Foi feita a reanimação cardiopulmonar pela namorada, estudante de medicina, até a chegada da ambulância. Foi documentada taquicardia ventricular polimórfica degenerando para fibrilação ventricular (Figura 1A), com a desfibrilação realizada com sucesso (Figura 1B). Em internação subsequente, o eletrocardiograma (ECG) detectou ritmo sinusal (95 bpm), com intervalo PR de 0,26-0,28 seg. e intervalo QTc de 0,45 seg. (Figura 1C). O estudo ecocardiográfico (eco) foi normal, sendo excluídas as causas reversíveis de MSC, como iônica, infecciosa e tóxica. O paciente apresentou um exame clínico normal e nenhum histórico pessoal de enfermidade grave, e não tomava medicação. Não havia histórico familiar de doença cardíaca ou morte súbita. A radiografia de tórax, a ressonância magnética cardíaca, o teste ergométrico (esteira) e a angiografia coronária tiveram resultados normais.

### Palavras-chave

Morte Súbita Cardíaca; Cardiomiopatia Hipertrófica Familiar; Adolescente; Síndrome de Brugada.

#### Correspondência: Dulce Brito •

Cardiology Department - Hospital Universitário de Santa Maria, CHLN, E.P.E., Faculdade de Medicina de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz. Postal Code 1649-035, Lisboa, Portugal.

E-mail: dulcebrito59@gmail.com

Artigo recebido em 25/08/15, revisado em 12/10/15, aceito em 01/03/16.

DOI: 10.5935/abc.20170016

O estudo eletrofisiológico (EEF) apresentou um intervalo HV prolongado (80 ms) e a estimulação ventricular (ciclo de 600 ms – 250-220-220 no ápice do ventrículo direito) induziu taquicardia ventricular polimórfica sem pulso (interrompida com sucesso por cardioversão externa). Foi prorrogado o teste provocativo para a Síndrome de Brugada (SBr).

Após consentimento livre e esclarecido por escrito, foi realizada triagem genética em um grupo de nove genes: *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *SCN5A*, *TNNI3*, *TNNT2*, *KCNQ1*, *KCNH2* e *LQT5*. Todas as regiões de codificação foram testadas por PCR e sequenciamento direto. Identificou-se a mutação c.3622G>T; p.Glu1208\* no gene *SCN5A* (NM\_198056.2), já descrita na Síndrome de Brugada. Ademais, detectou-se outra variante de sequência, c.446C>A; p.Ala149Asp, no gene *MYBPC3* (NM\_000256.3) (Figura 2B). Esta alteração foi relatada como uma rara variação genética no sarcômero em um único caso do coorte dos descendentes do Estudo de Framingham, incluindo 1.637 indivíduos sem parentesco.<sup>2</sup> Embora o único indivíduo não tenha mostrado alteração da espessura da parede do ventrículo esquerdo, somente foi medido um segmento da parede, sem outras informações detalhadas e, portanto, não se pode descartar CMH. Além disso, não foram apresentadas informações quanto à possibilidade de que o caso índice da família também estaria portando esta variante de sequência no *MYBPC3*.

A mutação p.Ala149Asp no *MYBPC3* afeta um aminoácido conservado evolutivamente e estava ausente nas 100 amostras de controle portuguesas pareadas por idade. Em relação aos diversos programas de predição “in silico” de mutações, o PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) previu esta alteração como possivelmente prejudicial, com score de 0,65 (sensibilidade: 0,87, especificidade: 0,91). O programa SNPs&Go (<http://snps.biofold.org/snps-and-go/snps-and-go.html>) previu esta variante como estando associada a patologia (0,696).

Análises subsequentes da família mostraram que o pai do paciente era portador de mutações nos genes *SCN5A* e *MYBPC3* (Figura 2A), sendo submetido a EEF com teste provocativo com flecainida. O teste apresentou resultados negativos. A irmã deste paciente referenciado era portadora somente da mutação no gene *SCN5A*. Devido à pouca idade, optou-se por não executar testes provocativos ou EEF.

Foi implementado um desfibrilador cardioversor no paciente referenciado. Os testes farmacológicos provocativos foram sistematicamente recusados pelo paciente em momento posterior. Os ECGs em série durante a internação mostraram padrões normais, exceto quanto a um leve prolongamento do intervalo PR que persistiu também durante o acompanhamento ambulatorial. A triagem familiar (pais e irmã) revelou exame clínico, ECG e estudo ecocardiográficos normais.



**Figura 1** – A: Taquicardia ventricular polimórfica degenerando para fibrilação ventricular (faixas de ritmo em seqüência); B: Faixa de ritmo após desfibrilação; C: ECG na interação (intervalo PR: 0,26-0,28 seg; QTc: 0,45 seg).

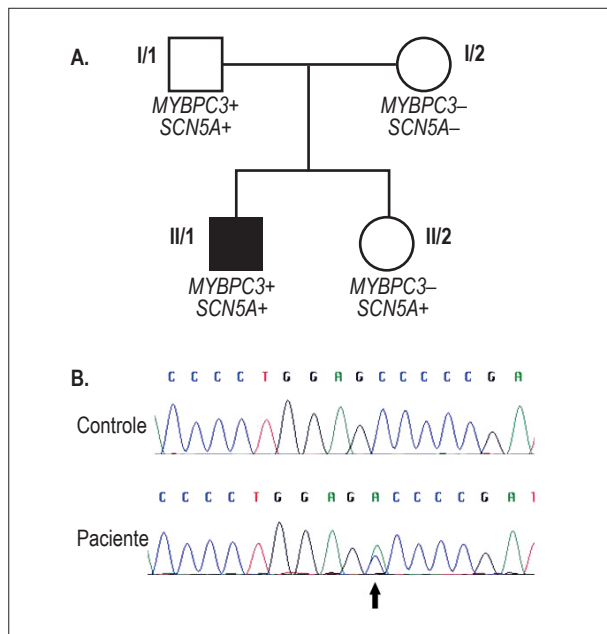
## Discussão

No paciente do presente relato, o prolongamento persistente do intervalo PR nos ECGs em série, que se explica pelo intervalo H-V prolongado durante o EEF, a indução de taquicardia ventricular polimórfica constante durante o EEF (que teve de ser interrompida por cardioversor-desfibrilador externo) e a identificação de uma mutação patogênica *non-sense* no gene *SCN5A* (já descrita como causa de significativa redução nas correntes de sódio – INa)<sup>3</sup> favorecem o diagnóstico de canalopatia com perda de função dos canais de sódio, como a Síndrome de Brugada ou distúrbio de condução cardíaca progressiva. Essas condições genéticas

podem se sobrepor e coexistir na mesma família e, ainda, no mesmo indivíduo, sugerindo-se que elas podem, de fato, representar aspectos distintos da mesma doença e não entidades patológicas separadas. No entanto, sem indícios de Síndrome de Brugada no ECG e com a recusa do paciente em realizar teste provocativo, não se confirmou um diagnóstico claro de SBr.<sup>4</sup>

A penetrância e a expressividade são altamente variáveis nessas doenças e ainda não está claramente estabelecida a relação causal das mutações no *SCN5A* na Síndrome de Brugada. O pai do paciente era saudável, embora com a mesma mutação, com o teste para SBr apresentando

## Relato de Caso



**Figura 2** – A: Genealogia da família. MYBPC3+: portando a mutação no MYBPC3, SCN5A+: portando a mutação no SCN5A; B: mutação no MYBPC3 p.Ala149Asp. Faixa superior: indivíduo saudável; faixa inferior: paciente referenciado.

resultado negativo. A irmã mais nova do paciente também tinha um fenótipo normal, mas não foram realizados testes invasivos. Ademais, tanto o paciente quanto o pai são portadores de uma mutação non-sense no gene *MYBPC3*, um gene mutado comum em CMH, e uma doença autossômica dominante hereditária que pode causar arritmias ventriculares e MSC, sobretudo nos mais jovens. A mutação identificada corroborou a probabilidade de patogenicidade. Nos portadores de CMH com mutação genética, o fenótipo

pode se desenvolver ao longo da vida, particularmente com mutações no gene *MYBPC3*. E uma vez acionado o “gatilho”, como o exercício físico extenuante no caso do paciente em questão, a morte súbita pode ser a primeira manifestação da doença. Este é o primeiro relato conhecido sobre mutações duplas nos genes *SCN5A* e *MYBPC3*.

As ferramentas e os protocolos genéticos estão em rápida evolução.<sup>5</sup> A nova era dos testes genéticos, com a fácil possibilidade de triagem de uma grande quantidade de genes, como o *next generation sequencing*, está aumentando consideravelmente as perspectivas de diagnóstico genético em cardiomiopatias hereditárias de forma rápida e acessível. Contudo, há também um aumento na complexidade da interpretação, especialmente no contexto de um fenótipo incompleto ou ausente, exigindo ponderação nas decisões clínicas.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Brito D; Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Brito D, Magalhães A, Cortez-Dias N, Miltenberger-Miltenyi G; Análise e interpretação dos dados: Brito D, Cortez-Dias N, Miltenberger-Miltenyi G; Redação do manuscrito: Brito D, Miltenberger-Miltenyi G.

### Potencial conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085–92.
2. Bick AG, Flannick J, Ito K, Cheng S, Vasan RS, Parfenov MG, et al. Burden of rare sarcomere gene variants in the Framingham and Jackson Heart Study cohorts. *Am J Hum Genet*. 2012;91(3):513–9.
3. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, Koopmann TT, Tanck MW, Bhuiyan ZA, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*. 2009;6(3):341–8.
4. Berne P, Brugada J. Brugada syndrome 2012. *Circ J*. 2012;76(3):1563–71.
5. Faïta F, Vecoli C, Foffa I, Andreassi MG. Next generation sequencing in cardiovascular diseases. *World J Cardiol*. 2012;4(10):288–95.