

Heterozigose Composta no Gene SCN5A em Criança – Há Associação com Gravidade da Doença?

Compound Heterozygous SCN5A Mutations in a Toddler - Are they Associated with a More Severe Phenotype?

Luciana Sacilotto, Hindalis Ballesteros Epifanio, Francisco Carlos da Costa Darrieux, Fanny Wulkan, Theo Gremen Mimary Oliveira, Denise Tessariol Hachul, Alexandre da Costa Pereira, Mauricio Ibrahim Scanavacca

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

A heterozigose composta é descrita em arritmias hereditárias, geralmente associada a um fenótipo mais grave. Relatos dessa ocorrência em pacientes com síndrome de Brugada ainda são raros. Neste estudo, descrevemos o caso de uma criança com a combinação de duas novas variantes distintas no gene *SCN5A*, apresentando disfunção do nó sinusal, *flutter* e fibrilação atrial, intervalo HV prolongado, padrão tipo 1 espontâneo de Brugada na idade pré-puberal e história familiar de morte súbita.

Introdução

A Síndrome de Brugada é uma canalopatia potencialmente letal. O diagnóstico se baseia principalmente na histórica clínica e no eletrocardiograma, podendo ser complexo devido ao padrão dinâmico das manifestações eletrocardiográficas. A doença é geralmente diagnosticada na fase adulta e raramente na infância.¹

Mais de 300 mutações distintas associadas à síndrome de Brugada² foram descritas no gene *SCN5A*, que codifica o canal de sódio cardíaco. Cerca de 20 a 30% dos pacientes com síndrome de Brugada são portadores de uma mutação nesse gene, que supostamente causam a doença.³ A subunidade alfa do canal de sódio está associada com a despolarização cardíaca e, portanto, com a excitabilidade atrial e ventricular. Apesar da relação causal existente entre mutações no gene *SCN5A* e o fenótipo da Síndrome Brugada, existem manifestações clínicas atípicas que incluem, além do conjunto de sinais e sintomas da síndrome de Brugada, fibrilação atrial, disfunção do nó sinusal, síndrome do QT longo, cardiomiopatia dilatada e uma gama de manifestações sobrepostas.^{4,5}

Embora a heterozigose composta seja descrita em doenças cardíacas monogênicas, incluindo arritmias hereditárias e esteja associada a um fenótipo mais grave, a sua ocorrência na Síndrome de Brugada permanece

pouco elucidada. Neste artigo, descrevemos o caso de uma criança apresentando a combinação de duas variantes possivelmente patogênicas no gene *SCN5A*.

Estudo da família

Criança de 4 anos, sexo masculino, apresentou palpitações e síncope por taquicardia com QRS alargado (Figura 1, A). O ecocardiograma e a ressonância magnética cardíaca não detectaram doença cardíaca estrutural. O estudo eletrofisiológico revelou aumento do intervalo HV (62 ms), sem indução de arritmias ventriculares. O paciente foi tratado com quinidina oral, por seu efeito vagolítico, antes da suspeita de síndrome de Brugada. O monitor de eventos (*loop recorder*) documentou *flutter* atrial paroxístico com condução ventricular 2:1, associado ao sintoma de diaforese, além de pausas sinusais de 3,2 a 4,6 segundos, não relacionado ao *flutter* atrial (Figura 1, B). Foi optado pelo implante de marca-passo atrioventricular. A criança permaneceu assintomática nos três anos seguintes. Aos 8 anos, apresentou um padrão de Brugada tipo 1 ao eletrocardiograma (ECG) (Figura 1, C) e vários episódios de fibrilação atrial sem arritmia ventricular espontânea.

O tio paterno apresentava fibrilação atrial e teve morte súbita aos 34 anos de idade, após a refeição. Os pais apresentavam ECG normal ao repouso. Realizado teste de ajmalina, que demonstrou padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1 (Figura 1, D e E).

O sequenciamento bidirecional do *SCN5A* pelo método de Sanger revelou a presença de duas variantes em heterozigose, uma herdada do pai (NM_001099404:c.1198 G>A, p.G400R) e a outra da mãe (NM_001099404: c.4382 C>G, p.T1461S). Ambas as variantes eram possivelmente patogênicas (*likely pathogenic*), de acordo com as diretrizes do *American College of Medical Genetics and Genomics* para interpretação das variantes genéticas.⁶ A história familiar e os resultados genéticos estão resumidos na Figura 2.

Discussão

Neste artigo, descrevemos um caso incomum de uma criança com disfunção do nó sinusal, *flutter* e fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular, intervalo HV prolongado e história familiar de morte súbita, provavelmente por mutação no gene *SCN5A*, que levou a perda de função dos canais de sódio, nesse caso, por heterozigosidade composta (p.G400R e p.T1461S).

Este relato é original por apresentar um caso de um paciente pré-adolescente com um quadro clínico

Palavras-chave

Síndrome de Brugada; Nó Sinoatrial / anormalidades; Arritmias Cardíacas; Testes Genéticos; Hereditariedade.

Correspondência: Mauricio Scanavacca •

Av. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, São Paulo, SP - Brasil

Email: mauricio.scanavacca@incor.usp.br

Artigo recebido em 19/07/16, revisado em 10/10/16, aceito em 10/10/16

DOI: 10.5935/abc.20170006

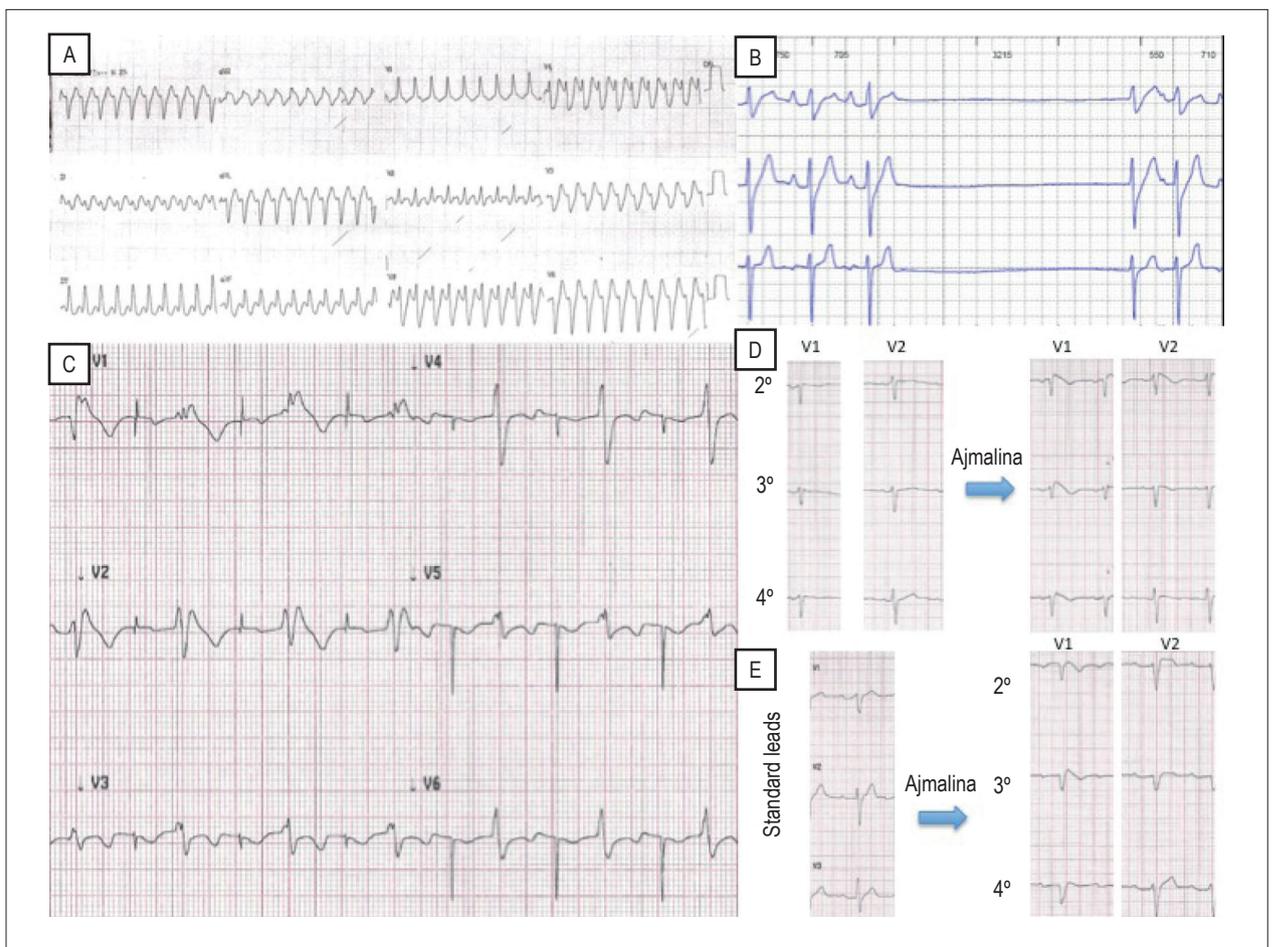


Figura 1 - A) Taquicardia com complexo QRS largo aos 4 anos de idade; B) pausas sinusais; C) eletrocardiograma do probando com derivações precordiais direitas em posição superior (V1 e V2 nos segundo, terceiro e quarto espaços intercostais) após 3 anos de seguimento, aos 8 anos de idade; D) teste de (mãe); E) teste de ajmalina (pai).

peculiar – uma combinação de distúrbios do sistema de condução, taquiarritmias atriais, padrão eletrocardiográfico de Brugada, associados a duas novas variantes genéticas.

É interessante mencionar que os ECGs iniciais de repouso do caso índice e familiares eram normais (exceto pelo bloqueio atrioventricular de primeiro grau do pai). No entanto, o teste provocativo revelou o padrão eletrocardiográfico de Brugada tipo 1.

Nossa hipótese é que, neste caso, o fenótipo grave que esteve presente desde a infância, pode ser resultante da combinação de ambas as mutações. O caso índice apresentou uma síndrome de sobreposição (ou *overlap syndrome*), com manifestação eletrocardiográfica de Brugada tipo 1 espontâneo, identificada ainda na idade pré-puberal, o que é um fenômeno incomum.¹ A apresentação familiar sugere uma penetrância incompleta e expressividade variável das mutações.⁷

A presença de mais de uma mutação no mesmo gene é uma condição rara.⁸⁻¹⁰ Medeiros-Domingos et al.⁸ descreveram um caso de uma criança com distúrbio de condução cardíaca progressivo, taquicardia ventricular monomórfica durante

estado febril, por mutação herdada da mãe (gene *SCN5A*, mutação p.R34fs/60) e intervalo QT prolongado, herdado do pai (gene *SCN5A*, mutação R1195H), explorado por análise funcional. Robyns et al.⁹ também demonstraram mais de uma mutação no gene *SCN5A*, na realidade uma combinação de uma mutação e uma nova variante que pareceu ter gerado um fenótipo grave, incluindo taquiarritmia atrial espontânea em idade jovem.

De acordo com nosso estudo, a p.G400R e a p.T1461S são variantes novas. A ausência dessas variantes no *Exome Aggregation Consortium*, além da análise *in silico* dessas variantes por programas de predição de patogenicidade (*Mutation Taster*, *Provean*, *SIFT* e *Polyphen 2*) e a co-segregação familiar da doença (incluindo a resposta ao teste com ajmalina) levaram a classificação de “possivelmente patogênicas” (*likely pathogenic*).⁶ Além disso, um estudo prévio relatou que a substituição de outro aminoácido no gene *SCN5A* no mesmo resíduo (p.G400A) causou tempestade elétrica em um paciente, após infarto do miocárdio. Apesar de as diretrizes do *American College of Medical Genetics* fornecerem boa evidência do *status* de patogenicidade de cada variante,

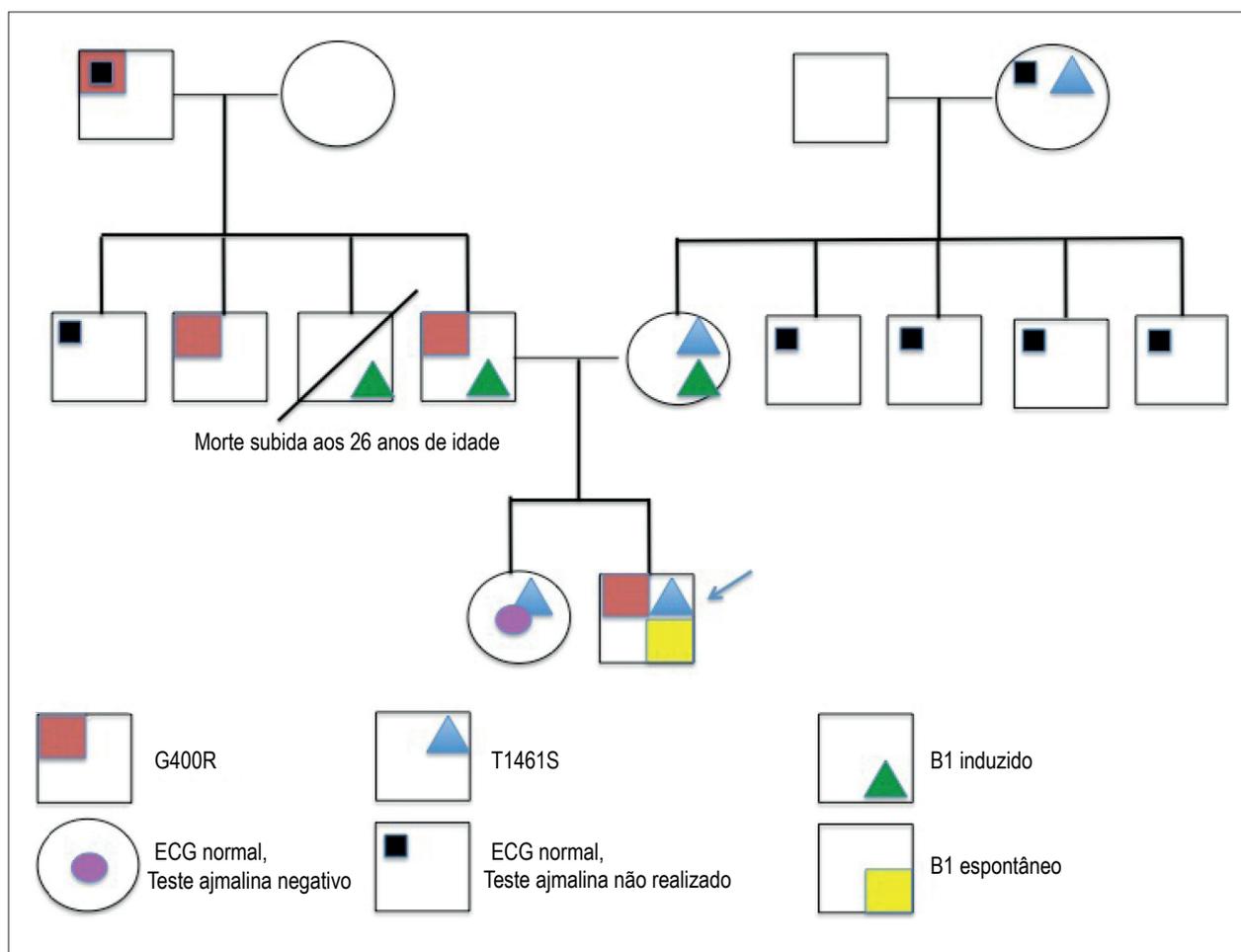


Figura 2 – Heredograma. B1: padrão de Brugada tipo 1.

seria útil a realização de estudos funcionais que avaliassem os efeitos combinados das mesmas.

Conclusão

A ampla expressão fenotípica da mutação no *SCN5A* ainda representa um desafio clínico. A complexidade genética pode ser uma das explicações da baixa penetrância e expressão variável da doença. Nós descrevemos as variantes e também suas respostas ao teste com ajmalina, que podem indicar seu papel patogênico.

As mutações compostas no gene *SCN5A* parecem levar a manifestações eletrocardiográficas e clínicas mais graves. No entanto, mais estudos são necessários para descrever as consequências a longo prazo da coexistência das mutações no gene *SCN5A*.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sacilotto L, Epifanio HB, Scanavacca MI; Obtenção de dados: Sacilotto L, Epifanio

HB, Wulkan F, Gremen T; Análise e interpretação dos dados: Sacilotto L, Epifanio HB, Darrieux FCC, Wulkan F, Gremen T, Pereira AC, Scanavacca MI; Redação do manuscrito: Sacilotto L, Darrieux, FCC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sacilotto L, Darrieux, FCC, Hachul DT, Pereira AC, Scanavacca MI.

Potencial conflito de interesse

Declaro 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. Probst V, Denjoy I, Meregalli PC, Amiraault JC, Sacher F, Mansourati J, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation*. 2007;115(15):2042-8.
2. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010;7(1):33-46.
3. Watanabe H, Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. *J Hum Genet*. 2015;61(1):57-60.
4. Remme CA, Wilde AA, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(3):78-87.
5. Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity? *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(2):182-90.
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-23.
7. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Transl Res*. 2013;161(1):1-14.
8. Medeiros-Domingo A, Tan BH, Iturralde-Torres P, Tester DJ, Tusié-Luna T, Makielski JC, et al. Unique mixed phenotype and unexpected functional effect revealed by novel compound heterozygosity mutations involving SCN5A. *Heart Rhythm*. 2009;6(8):1170-5.
9. Robyns T, Nuyens D, Casteren LV, Corveleyn A, Ravel TD, Heidbuchel H, et al. Reduced penetrance and variable expression of SCN5A mutations and the importance of co-inherited genetic variants: case report and review of the literature. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2014;14(3):133-49.
10. Tan BY, Yong RY, Barajas-Martinez H, Dumaine R, Chew YX, Wasan PS, et al. A Brugada syndrome proband with compound heterozygote SCN5A mutations identified from a Chinese family in Singapore. *Europace*. 2016;18(6):897-904.