

CASO CLÍNICO

Nova mutação na síndrome de QT Longo em doente com diagnóstico prévio de epilepsia

Cláudia Jorge^{a,*}, João Silva Marques^a, Arminda Veiga^a, João Nóbrega^a, Jorge Cruz^b, Rita Peralta^c, Maria José Correia^a, João de Sousa^a, Gábel Miltenberger-Miltényi^d, António Nunes Diogo^a

^a Serviço de Cardiologia I, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Cirurgia Cardiorádica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^c Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

^d Instituto de Medicina Molecular e Laboratório de Diagnóstico de Medicina Molecular (GenoMed), Lisboa, Portugal

Recebido a 28 de abril de 2011; aceite a 28 de junho de 2011

Disponível na Internet a 21 de novembro de 2011

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de QT longo;
Epilepsia;
Canalopatia

KEYWORDS

Long QT syndrome;
Epilepsy;
Channelopathy

Resumo A síndrome de QT longo congénita (SQTL) pode manifestar-se por síncope ou convulsões recorrentes, no contexto de taquicardia ventricular polimórfica, podendo simular epilepsia.

Nos doentes tratados com cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI) a recorrência de arritmias com consequente terapêutica com choques frequentes pode conduzir a reacções adversas, nomeadamente psicogénicas.

Apresentamos o caso de uma doente de 22 anos com síncope e crises convulsivas, cujo diagnóstico era desde a infância de epilepsia, e em quem a SQTL foi diagnosticada apenas em idade adulta. Por falência da terapêutica beta-bloqueante implantou CDI, e por persistência de arritmias foi submetida a simpaticectomia cardíaca esquerda. O *follow-up* pós-cirurgia aos 3 meses mostrou redução significativa do número de arritmias.

O estudo genético identificou uma mutação patogénica no gene *KCNH2* (SQTL tipo 2), em heterozigotia, a mutação c.1817 C > T p.S606F, ainda não descrita na literatura. Relatamos também a rara ocorrência de tempestade arritmica no contexto de infecção a H1N1.

O caso clínico ilustra as dificuldades quer do diagnóstico quer do tratamento da SQTL. É discutida a possibilidade duma base genética partilhada entre a doença disrítica e neurológica. © 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Novel mutation in long QT syndrome in a patient with prior diagnosis of epilepsy

Abstract Congenital long QT syndrome (LQTS) can present as syncope or seizures, secondary to polymorphic ventricular tachycardia, mimicking a primary seizure disorder.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: c.jorge@sapo.pt (C. Jorge).

In patients treated with an implantable cardioverter-defibrillator (ICD), the recurrence of arrhythmias with subsequent frequent therapeutic shocks may cause adverse reactions, which can be psychogenic.

We report the case of a 22-year-old woman with syncope and seizures who was diagnosed in childhood as epileptic and in whom LQTS was diagnosed only in adulthood. Beta-blocker therapy failed and an ICD was implanted. However, as arrhythmias persisted, left cardiac sympathetic denervation was performed. After surgery, three-month follow-up showed a significant reduction in arrhythmias.

The genetic study identified a heterozygous mutation, c.1817 C>T p.S606F, on the *KCNH2* gene that has not previously been reported in the literature. We also report the rare occurrence of an electrical storm in the course of H1N1 infection.

This case illustrates the difficulties in the diagnosis and treatment of LQTS. The possibility of a common genetic basis for arrhythmic diseases and epilepsy is discussed.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A síndrome de QT longo congénita (SQTL) é uma doença arritmogénica hereditária caracterizada por um intervalo QT prolongado, com grande vulnerabilidade para arritmias ventriculares graves, taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsade de pointes*, manifestando-se por síncope e morte súbita (MS)¹. A SQTL é uma canalopatia devida a mutações nos genes que codificam proteínas constituintes dos canais iónicos da membrana celular cardíaca¹. Estão identificados 12 genes responsáveis, o que confere grande heterogeneidade genotípica e fenotípica, sendo frequentemente sub-diagnosticada². As crises convulsivas são também uma forma de apresentação, podendo mascarar o diagnóstico com epilepsia e levar à instituição de terapêutica anti-epiléptica³.

A consequência de uma SQTL não diagnosticada pode ser catastrófica. A SQTL quando não tratada tem uma mortalidade significativa, tendo sido identificados como factores de mau prognóstico: a presença de síncope em idade inferior a 18 anos, sexo feminino, intervalo QT corrigido (QTc) ≥ 500 ms e mutação associada à SQTL tipo 2⁴. A prevenção da morte súbita assenta principalmente na instituição de terapêutica beta-bloqueante, podendo passar também pela implantação de um cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI)⁵. Nos doentes com falência de terapêutica beta-bloqueante, a persistência de arritmias, com consequente cardioversão/ desfibrilhação automática repetida, conduz a um *stress* contínuo, assim como a inaptidão para a vida social⁶. Neste contexto, a simpaticectomia cardíaca esquerda surge como a derradeira intervenção terapêutica.

A ocorrência de tempestade arritmica nestes doentes constitui uma complicação grave, com necessidade de rápido reconhecimento e tratamento.

Apresentamos o caso de uma doente com o diagnóstico de epilepsia desde a infância, a quem foi diagnosticada SQTL apenas em idade adulta. A investigação subsequente identificou uma mutação ainda não descrita.

Caso clínico

Mulher de 22 anos, de raça negra, com história de síncope recorrentes desde os dois anos de idade e com o diagnóstico de epilepsia. Apesar de medicada com fenobarbital mantinha síncope frequentes, por vezes acompanhadas de convulsões tónicas, incontinência de esfíncteres e mordedura de língua. Estes eventos eram precedidos de palpitações rápidas, sendo geralmente desencadeados por emoções e sons intensos. Tinha história familiar de morte súbita, tio paterno (Figura 1).

Pela persistência das síncope, por vezes acompanhadas de crises convulsivas, foi referenciada a uma consulta de Neurologia para esclarecimento da sua doença. O exame neurológico foi normal, assim como a ressonância magnética crânio-encefálica e o electroencefalograma intercrítico que não mostrou evidência de lentificação focal ou actividade epiléptica.

Por não se terem identificado alterações na investigação inicial, o estudo prosseguiu com monitorização por vídeo-electroencefalograma e prova de provocação. Durante o teste verificou-se um episódio sincopal que não se traduziu por actividade epiléptica no registo do electroencefalograma. No entanto, a avaliação do traçado electrocardiográfico uniderivação mostrou uma taquicardia ventricular polimórfica do tipo *torsade de pointes*, coincidente com o momento da prova de provocação pela administração de soro fisiológico endovenoso e a ocorrência de síncope (Figura 2).

O electrocardiograma de 12 derivações (ECG) mostrava intervalo QTc de 482 ms (Figura 3). Realizou ECG de Holter de 24 horas que documentou extrasístolia ventricular frequente, média de 30/h, com 22 pares e 8 salvas de taquicardia ventricular, com dois episódios de *torsade de pointes* sincopais, de 30 e de 40 segundos. O QTc encontrava-se prolongado: valor médio de 561 ms, variando entre 452 e 648 ms (Figura 4).

Foi colocado o diagnóstico de síndrome de QT longo, sendo transferida para o Serviço de Cardiologia para monitorização e terapêutica. O exame clínico e o

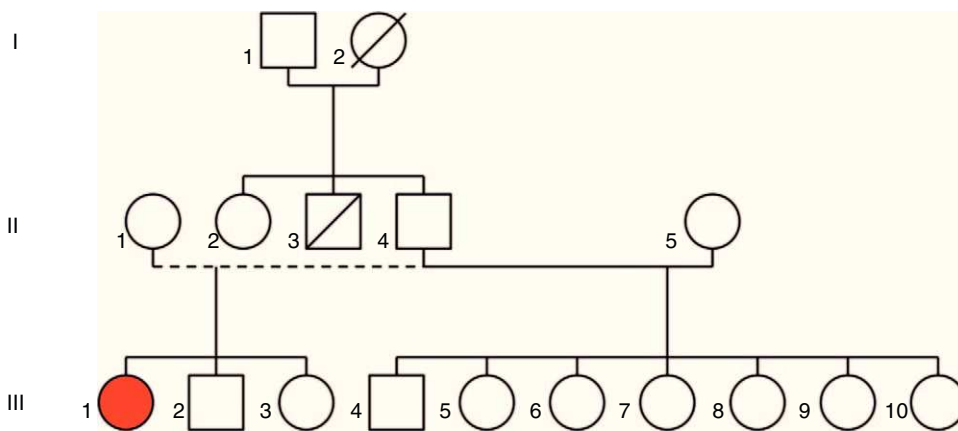


Figura 1 Árvore genealógica. Caso índice: indivíduo III-1. Indivíduo II-3: morte súbita.

ecocardiograma transtorácico eram normais. Foi colhido sangue para estudo genético.

A atitude terapêutica incluiu a suspensão do fenobarbital, dado o potencial prolongamento do intervalo QT associado a este fármaco e início de propranolol em doses crescentes, até dose máxima tolerável. Apesar destas medidas a doente manteve episódios sincopais precedidas de palpitações rápidas, correspondendo a taquicardia ventricular polimórfica, tendo sido objectivado durante estes episódios a ocorrência de: mídriase, movimentos tónicos, incontinência de esfíncter urinário, respiração ruidosa e sudorese. Nunca houve evidência de sinais neurológicos focais ou confusão pós-ictal. Dada a falência da terapêutica beta-bloqueante nas doses máximas toleráveis decidiu-se, de acordo com as recomendações terapêuticas em vigor, pela implantação de um CDI¹². Foi implantado CDI tipo

VVI- R modelo Lumax VR® (Biotronic®). Teve alta sob terapêutica beta-bloqueante máxima tolerada.

Manteve-se assintomática durante um mês após a alta até que, após dois dias de quadro gripal com febre, teve vários episódios de palpitações rápidas, seguidos de 13 choques apropriados e 6 episódios de *pacings* anti-taquicardia, como mostrou o registo de eventos do CDI (Figura 6). A investigação da etiologia da tempestade arritmica excluiu como causas precipitantes: hipomagnesiemia, hipocalcemia, hipocaliemia, suspensão da terapêutica em curso e administração de fármacos que prolongassem o intervalo QT.

Perante o episódio febril e suspeita clínica de infecção gripal foi feita a pesquisa de infecção pelo vírus H1N1, a qual foi confirmada por *polymerase chain reaction*. Foi excluída miocardite viral e outras possíveis complicações desta infecção. A tempestade arritmica terminou com o

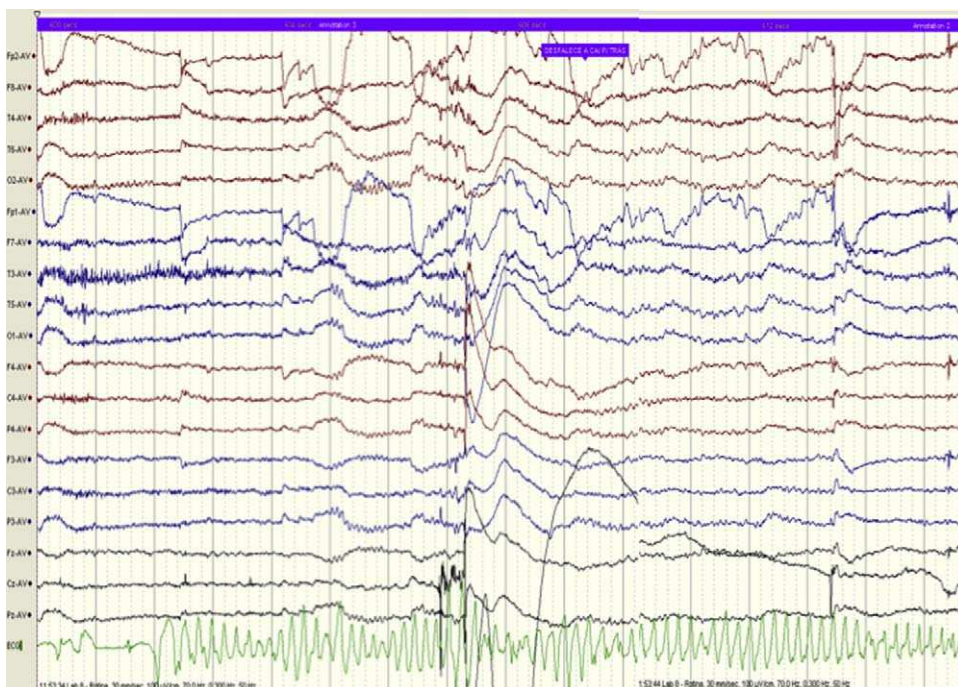


Figura 2 Taquicardia ventricular polimórfica registada em ECG uniderivação durante vídeo-EEG.

Discussão

A SQTl tem frequentemente uma apresentação que torna difícil o seu diagnóstico. Este assenta na história clínica e no ECG, sendo fundamental a análise do intervalo QTc¹. No entanto, nem sempre é fácil efectuar o diagnóstico baseado no ECG, pois o prolongamento do intervalo QT pode não ser evidente em todas as derivações ou variar entre os vários ECGs^{3,7}.

São frequentemente utilizados os critérios de diagnóstico de Schwartz (*score de Schwartz*), que inclui várias características eletrocardiográficas, para além do valor do intervalo QTc, como a morfologia da onda T, a evidência de bradicardia e *torsade de pointes* documentada; clínica de síncope, surdez congénita e a história familiar de morte súbita em jovens ou de SQTl em familiares directos⁷. Este *score* de probabilidade da doença, embora com grande especificidade tem baixa sensibilidade, dada a penetrância variável das mutações¹, isto é, há portadores da mutação que não apresentam o fenótipo característico, mas que no entanto estão também em risco de arritmias ventriculares. Reveste-se pois, de extrema importância, a identificação genética e o estudo genético familiar para identificação de portadores da mutação.

Apesar do diagnóstico não ser ditado pelo estudo genético, esta avaliação possibilita a identificação dos genes e das mutações associadas, identificando a SQTl em doentes com intervalo QTc não diagnóstico e influenciando decisões terapêuticas¹. As formas mais frequentes da SQTl apresentam mutações nos genes que codificam subunidades dos canais de potássio: *KCNQ1* e *KCNH2* (ou *HERG*, *human ether a go-go*), nos tipos 1 e 2, e nos canais de sódio: *SCN5A*, cujas mutações estão associadas ao tipo 3. As mutações do gene *SCN5A* estão também associadas à síndrome de Brugada¹.

Como o caso descrito acima ilustra, o diagnóstico diferencial com epilepsia pode ser difícil e complexo. As convulsões na SQTl surgem como consequência dum período de hipoperfusão cerebral prolongado secundário à arritmia cardíaca. No entanto, Johnson e colaboradores mostraram recentemente, que o fenótipo convulsão está mais frequente associado à SQTl tipo 2, o que pode sugerir que as convulsões na SQTl tenham uma base fisiopatológica comum⁸. A epilepsia pode fazer parte desta síndrome, à semelhança da surdez na SQTl tipo 1 e da sintomatologia gastro-intestinal na SQTl tipo 3⁸.

A base para esta evidência fenotípica pode ser explicada pelo facto da subunidade *KCNH2* dos canais de potássio também ser expressa nas células da glia (astrócitos) do hipocampo. Estas regulam a concentração de potássio extraneuronal, cuja modificação pode ser epileptogénica⁸.

É consensual que o limiar epiléptico se encontre diminuído secundariamente à hipoperfusão cerebral pela taquicardia ventricular polimórfica e à homeostasia do potássio extraneuronal no hipocampo. Alternativamente, é especulado que as convulsões, são de facto crises epilépticas secundárias às perturbações dos canais *KCNH2* de potássio do hipocampo, correspondendo a uma epilepsia temporal⁸.

A favor desta hipótese está o facto de na epilepsia também encontrarmos síndromas com associação bem definida a mutações em canais de sódio e de potássio. São estas as convulsões neonatais familiares benignas nos canais de potássio:

KCNQ2 e *KCNQ3*, a epilepsia nas convulsões febris, associada aos canais de sódio *SCN1B* e *SCN1A*⁹.

A epilepsia também tem sido apontada como causa de arritmias malignas. Nashef e colaboradores levantaram a hipótese de que, nos doentes com epilepsia e morte súbita inesperada (SUDEP, *sudden unexpected death in epilepsy*), a morte seja causada por depressão cardio-respiratória central durante a crise, que conduz a uma predisposição a arritmias ventriculares e morte¹⁰.

Na nossa doente nunca foi documentada actividade epiléptica, mesmo durante os episódios sincopais disrítmicos. Aproximadamente 10-40% dos doentes com epilepsia não mostram actividade epiléptica no EEG pelo que um EEG normal ou inespecífico não exclui o diagnóstico de epilepsia¹¹. O diagnóstico diferencial entre a SQTl e a epilepsia pode ser um desafio, mas é fundamental. A instituição de terapêutica anti-epiléptica pode, por inibição da subunidade codificada pelo gene *KCNH2*, conduzir ao prolongamento do intervalo QT e aumentar a susceptibilidade para taquicardia ventricular polimórfica. Numerosos fármacos apresentam este efeito, nomeadamente o fenobarbital que era administrado a esta doente¹².

A SQTl deve ser considerada em indivíduos jovens com convulsões e EEG que não exclua epilepsia. Estudos mostram que um terço das «epilepsias resistentes» podem ser variantes da SQTl¹³. Desta forma destaca-se o papel do ECG de Holter de 24 horas e o vídeo-electroencefalograma com ECG, que podem aumentar exponencialmente a acuidade diagnóstica, nomeadamente se os registos incluírem o evento arritmico, tal como se verificou neste caso.

No entanto, há a destacar as características clínicas da síncope da SQTl como ponto fulcral para o seu diagnóstico, uma vez que a arritmia surge na presença de um factor desencadeante, um *stress* fisiológico, que é específico de mutação. O tipo 1 ocorre mais frequentemente em associação a *stress* físico e caracteristicamente com a natação/mergulho; o tipo 2 ocorre em associação a sons intensos súbitos e emoções, tal como verificado na doente apresentada; no tipo 3 a arritmia ocorre sem o factor emoção em repouso ou durante o sono e sem o despertar do doente^{1,8}.

O diagnóstico e a terapêutica adequada destes doentes, podem impedir os eventos fatais que caracterizam esta síndrome. A MS na SQTl ocorre em 1 a 2% por ano, 20% no primeiro ano de diagnóstico¹⁴. A instituição de terapêutica beta-bloqueante reduz o número de eventos e morte súbita cardíaca em 70%¹⁵, pelo que é recomendada nos doentes com este diagnóstico clínico⁵. Mais de 10% podem apresentar paragem cardíaca e MS apesar do tratamento¹⁵, sendo mandatória a implantação de CDI nos doentes sobreviventes a paragem cardíaca⁵.

O risco arritmogénico não é igual nos três tipos da SQTl^{1,5}. É mais elevado nas SQTl tipo 2 e 3, pelo que o genótipo é tido em conta nas indicações para implantação de CDI⁵. A eficácia da terapêutica beta-bloqueante também não é igual nos diferentes tipos da SQTl, sendo menor no SLQT tipo 3¹⁵. Realça-se assim a necessidade da identificação da mutação específica.

Neste caso houve a identificação de uma nova mutação p.S606F, não previamente descrita, no gene *KCNH2* (*HERG*), da SQTl tipo 2. As localizações da mutação no domínio transmembranar e o facto de codificar um aminoácido altamente

conservado nas espécies, confere características de patogenicidade à mutação.

A simpaticectomia cardíaca esquerda surge como opção terapêutica na SQTl, face à falência dos beta-bloqueantes. A redução da estimulação adrenérgica, enquanto *trigger*, e a modificação do substrato arritmogénico, evidente na redução do intervalo QTc, são responsáveis pela diminuição de eventos cardíacos¹⁶ aos 3 meses de *follow-up*. No entanto, o intervalo QTc de 502 ms pós-simpaticectomia confere menor probabilidade de bom prognóstico, mantendo-se associado a elevada probabilidade de arritmia e MS¹⁶, tal como já era anteriormente determinado pelo genótipo da SLQT tipo 2 e pela gravidade clínica prévia à cirurgia.

A existência de uma tempestade arritmica em doentes portadores de CDI constitui uma complicação grave. A exclusão de factores que potenciam o prolongamento do intervalo QT é fundamental. A febre, reconhecida como factor desencadeante de arritmia na Síndrome de Brugada, foi apenas descrita pontualmente na SQTl condicionando prolongamento do QTc e em associação com uma mutação específica (A558P *missense mutation* no *HERG*)¹⁷. Neste caso embora os períodos de arritmia fossem documentados durante período febril, o intervalo QTc não estava mais prolongado do que o basal da doente (QTc = 462 ms).

Por outro lado, o facto da tempestade arritmica ter surgido no contexto de infecção a H1N1, levanta a hipótese da existência de um subgrupo de doentes com SQTl susceptível a tempestade arritmica na presença desta infecção viral. Este subgrupo de alto risco pode apresentar um novo mecanismo arritmogénico associado especificamente à nova mutação identificada e à infecção a H1N1.

Conclusão

Destaca-se a SQTl enquanto etiologia de síncope e de crise convulsiva, reforçando-se a necessidade do diagnóstico diferencial com epilepsia. No entanto, no actual estado da arte, está por definir se existe ou não um mecanismo molecular que determine uma ligação entre a SQTl e a epilepsia.

Uma nova mutação no gene *KCNH2* foi identificada e pela primeira vez descrita. Esta mutação parece conferir susceptibilidade a tempestade arritmica, no contexto de síndromes febris/virais.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2291–300.
2. MacCornick JM, McAlister H, Crawford J, et al. Misdiagnosis of long QT Syndrome as epilepsy at first presentation. *Ann Emerg Med*. 2009;54:26–32.
3. Chuang WY, Chuang YT, Ueng KC. Fourteen-year follow-up in a teenager with congenital long QT syndrome masquerading as idiopathic epilepsy. *J Am Board Fam Med*. 2009;22:331–4.
4. Arthur Moss. Long QT in Adults. The American College of Cardiology's Cardiosource. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/554172>
5. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1064.
6. Murphy I, Monely D, Kelly D. Endoscopic thoracic sympathectomy for long QT syndrome. *Ir J Med Sci*. 2008;177:167–9.
7. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation*. 1993;88:782–4.
8. Johnson JN, Hofman MS, Haglund CM, et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*. 2009;72:224–31.
9. Vanoye CG, Lossin C, Rhodes TH, et al. Single-channel properties of human NaV1.1 and mechanism of channel dysfunction in SCN1A-associated epilepsy. *J Gen Physiol*. 2006;127:1–14.
10. Nashef L, Hindocha N, Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Heart Rhythm*. 2007;4:1366–7.
11. Bazil CW, Morrel MJ, Pedley TA. Epilepsy, electroencephalography. In: Rowland LP, editor. *Merritt's Neurology*. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 998.
12. Danielsson BR, Lansdell K, Patmore L, et al. Phenytoin and phenobarbital inhibit human HERG potassium channels. *Epilepsy Res*. 2003;55:147–57.
13. Akhtar MJ. All seizures are not epilepsy: many have a cardiovascular cause. *J Pak Med Assoc*. 2002;52:116–20.
14. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome; progress and questions. *Am Heart J*. 1985;109:399–411.
15. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation*. 2000;101:616–23.
16. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109:1833–926.
17. Amin AS, Hersfst LJ, Delesle BP, et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Invest*. 2008;118:2552–61.