

Características da variante LQT1 (SQTL 1) ou defeito kvLQT1 - 2007

Compilação Dr. Andrés R. Pérez Riera

Nome: LQT1 ou SQTL1

Gene: KCNQ1 - Harvey ras-1 gene. KvLQT1

Cromossomo: braço curto do cromossomo 11. Este foi o primeiro identificado por Keating e col. Estes investigadores demonstram pela primeira vez a origem genética da síndrome identificando no braço curto do cromossomo 11 condicionando a SQTL heredofamiliar conhecida como gene Harvey RAS-1.

Mais tarde se identifica no cromossomo 11 a mutação 11q15.5 que afeta o canal de saída retificador lento de potássio mutação Kv LQT1 e proteína minK (1sK) que formam o canal retificador lento de saída de potássio Iks2.

Recentemente se descrevera uma nova mutação (L251P) no segmento 5 (S5) do canal de potássio KCNQ1 que afeta minimamente a cinética de ativação e inativação do canal. O efeito negativo dominante da mutação L251P no canal KCNQ1 explica a repolarização prolongada nos portadores desta mutação³. A mutação [Phe193Leu (F193L)] no gene KCNQ1 ocasiona um SQTL menos severo com um fenótipo levemente afetado¹.

Foi identificada uma família com FA persistente hereditária com uma mutação (S140G) no gene KCNQ1 (KvLQT1) do cromossomo 11p15.5. O gene KCNQ1 codifica o poro que forma a subunidade

alfa do canal I(Ks) canais de potássio (KCNQ1/KCNE1), KCNQ1/KCNE2 e KCNQ1/KCNE3.

Uma análise da mutação S140G revelou um ganho funcional nos canais KCNQ1/KCNE1 e KCNQ1/KCNE, o qual contrasta com o efeito negativo ou perda de função no KCNQ1 observada na SQT. Assim a mutação S140G inicia e mantém a FA por reduzir a duração do potencial de ação e o período refratário dos miócitos atriais⁵.

Mutação: 11p15.5

Canal afetado no PA: Iks delayed rectifier potassium current.

Fase do PA: afetada: 3

Deflagradores ("Trigger"): Estresse psicofísico e em geral qualquer libertador de adrenérgicos, estímulo simpático como estresse físico ou psíquico prolonga o QT e pode desencadear arritmias fatais com maior frequência do que as variantes LQT2 ou LQT3. A variante LQT1 possui expressividade variável e penetrância incompleta sendo muito mais sensível a estimulação simpática que as outras formas. Adicionalmente a sensibilidade é diferente na dependência da localização da mutação. Assim os pacientes portadores da mutação transmembrana foram mais afetados baseados nos critérios do ECG (82% vs. 24%, $p < 0.0001$) e com mais eventos cardíacos (todos os eventos cardíacos 55% vs. 21%, $p = 0.002$; síncope: 55% vs. 21%, $p = 0.002$; parada cardíaca abortada e MCS inesperada (15% vs. 0%, $p = 0.03$) que aqueles com a mutação no C-terminal⁶.

O beta estímulo adrenérgico ocasiona uma maior dispersão da repolarização ventricular por encurtar o PA. Esta droga aumenta a dispersão transmural na espessura do miocárdio ventricular por encurtar mais intensamente o potencial de ação nas células epicárdicas e endocárdicas e atuando e menor medida nas células M do miocárdio médio as quais possuem naturalmente um canal Iks mais fraco. Os pacientes LQT1 em 62% das instâncias apresentam seus eventos durante o exercício e só 3% occurem em

durante o sono ou repouso. 99% dos pacientes que tiveram eventos durante a natação são LQT1. Estímulo auditivo só desencadeia eventos em 2% dos Pacientes⁷.

LQT1 é a única variante que apresenta elevada percentagem de eventos durante o exercício ou natação essa é muito diferente da LQT2 ou LQT3. Os pacientes portadores da variante LQT1 deveriam ser proibidos de participar em atividades atléticas.. Trabalho de pesquisadores chineses revelaram que a forma LQT1 teria seu deflagrador ("trigger") na dependência da mutação. Assim, a mutação L191P ocorreria durante o sono ou ao acordar depois de dormir. Ao passo que as mutações F275S, S277L no domínio transmembrana S5 e G306V no poro do canal parecem ser desencadeadas por excitação estresse e exercício⁸.

Fenótipo: pode causar tanto a forma autossômica dominante sem surdez conhecida como síndrome de Romano-Ward autossômica dominante e muito mais freqüente (RWS) como a síndrome de Hervell e Lange-Nielsen (JLNS)⁹.

Incidência relativa: 60% do total. O mais freqüente.

Características particulares do ECG:

- 1) Onda T de base larga. ("broad-based prolonged T waves");
- 2) Moderada dependência da freqüência cardíaca do intervalo QT

Drogas que melhoram a repolarização: beta-bloqueadores. Esta é a variedade que mais se beneficia com estas drogas ao bloquearem o efeito de dispersão da repolarização causado pelos betas estimulantes como o isoproterenol e a epinefrina. Os pacientes com as variantes LQT1 ou LQT2 respondem bem ao tratamento com beta-bloqueadores. Marcapasso são indicados preferencialmente na variante LQT3.

As drogas abridoras dos canais de potássio (K⁺ channel opener) como o nicorandil melhoram a repolarização nesta variedade

abreviando o intervalo QT e reduzindo a dispersão transmural da repolarização¹⁰. Também as drogas deste grupo melhoram a repolarização da variante SQT2.

Drogas que pioram a repolarização: As drogas simpáticomiméticas pela ação beta estimulante. Ex. isoproterenol. Esta droga aumenta a dispersão transmural na espessura do miocárdio ventricular por encurtar mais intensamente o potencial de ação transmembrana (PA) nas células subepicárdicas e subendocárdicas e atuando em menor medida nas células M do miocárdio médio as quais possuem naturalmente um canal I_{Ks} mais fraco. Em outras palavras existe uma resposta desigual perante o beta estímulo do isoproterenol e assim aumentando a dispersão da repolarização e a largura da base da onda T.

Na variante SQT1 sem intervalo QT prolongada conhecida como forma cancelada "concealed LQT1" (6%) perante a infusão de epinefrina todos os pacientes manifestaram prolongamento do intervalo QT (resposta paradoxica), ao passo que nos controles e nas variantes SQT2 e SQT3 se observou tendência a encurtamento do QT.

Prognóstico: O genótipo constitui um condicionante do curso clínico, assim o risco de eventos é significativamente maior nas mutações das variantes LQT1 e LQT2 se comparadas com a variante LQT3. A mortalidade cumulativa resulta semelhante nos três tipos porque a percentagem de eventos letais é significativamente mais elevada na variante LQT3.

Nas crianças, o risco de eventos cardíacos é significativamente mais elevado no gênero masculino do que no feminino na variante LQT1 (hazard ratio [HR] = 1.72). Durante a idade adulta, as variantes 2 e 3 do gênero feminino possuem maior risco de eventos cardiovasculares que os respectivos no gênero masculino.

Tratamento: LQT1 e LQT2 se beneficiam mais com os beta-bloqueadores na variante LQTS e KCNQ1 L191P.

References

- 1) Keating M, Atkinson D, Dunn C et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252:704-706.
- 2) Wang Q, Curran ME, Splawski I et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: *kvLQT1* mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12:17-23.
- 3) Deschenes D, Acharfi S, Pouliot V, Hegele R, Krahn A, Daleau P, Chahine M. Biophysical characteristics of a new mutation on the *KCNQ1* potassium channel (L251P) causing long QT syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81:129-134.
- 4) Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Hayashi K, Mabuchi H, Hoshi N, Higashida H. Clinical and electrophysiological characterization of a novel mutation (F193L) in the *KCNQ1* gene associated with long QT syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104:377-382.
- 5) Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, et al. *KCNQ1* gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251-254.
- 6) Shimizu W, Horie M, Ohno S, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome; Multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:117-125.
- 7) Herbert E, Trusz-Gluza M, Moric E, et al. *KCNQ1* gene mutations and the respective genotype-phenotype correlations in the long QT syndrome. *Med Sci Monit* 2002;8:240-248.
- 8) Liu W, Yang J, Hu D, et al. *KCNQ1* and *KCNH2* mutations associated with long QT syndrome in a Chinese population. *Hum Mutat* 2002; 20:475-476.
- 9) Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death, *Am Heart J* 1957; 54:59-68.
- 10) Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, et al. Improvement of repolarization abnormalities by a K⁺ channel opener in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. *Circulation* 1998; 97:16, 1581-1588.