

Compressão mediastinal produtora da Brugada adquirido - 2010

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Sabemos que um tumor mediastino compressivo (1) o um hemopericardio (2) também compressivo o um tumor infiltrativo, pode ocasionar o padrão Brugada. O mecanismo postulado parece ser poli-iônico. Esta elevação do ponto J e segmento ST nas derivações direitas pode ser ocasionada por:

- 1) **Bloqueio do canal rápido de Na^+ da fase 0** Canal rápido de Na^+ : corrente de Na^+ controlada por voltagem e sensível a tetrodotoxina (TTX)
- 2) **Inibição Canal lento de Ca^{2+} canal I_{Ca-L}** corrente de Ca^{2+} tipo L ou de longa duração (“**long lasting**”) “**L-type Ca^{2+} currents**”. Canais lentos de entrada Ca^{2+} operantes na fase 2 da fibra rápida e fase 0 da fibra lenta no Nó SA e Nó AV. Bloqueados pelos antagonistas do Ca^{2+} dihidropiridínicos, fenilalquilaminas, benzotiazepinas e por íons bivalentes como o manganês (Mn), cobalto (Co), níquel (Ni) e lantânio (La).
- 3) **Estímulo do canal I_{to} de fase 1 coincidente com o ponto J do ECG** O canal I_{to} é de baixa concentração ou está ausente nas células do endocárdio fato que explica a ausência de incisura no PA desta região. Esta diferença transmural na concentração do canal I_{to} é responsável em parte pela dispersão transmural na repolarização condicionante da onda de Osborn da hipotermia, pelo supradesnivelamento do ponto J e segmento ST nas derivações precordiais direitas da síndrome de Brugada e

em outras circunstâncias fisiológicas e patológicas em normotérmicos. Resumindo, existe um gradiente de concentração do canal I_{to1} na espessura da parede ventricular. O canal I_{to} também está presente nas células atriais. Na síndrome de Brugada, canalopatia observada predominantemente no gênero masculino e no adulto jovem, a concentração do canal I_{to} é maior do que em pessoas normais no epicárdio da VSVD o que conduz a um aumento na dispersão dos períodos refratários condicionando elevação do ponto J e segmento ST nas derivações precordiais direitas seguidas de onda T negativa (padrão ECG Brugada tipo 1) criando o substrato ideal para o desenvolvimento da reentrada em fase 2 propiciadora da deflagração de taquicardia ventricular polimórfica muito rápida de acoplamento da extrasístole inicial muito curto que pode degenerar em FV e síncope ou morte súbita cardíaca principalmente durante o sono noturno.

- 4) ***Estímulo dos canais retificadores de K⁺ lento (IKs) ou rápido (Ikr) coincidentes com a fase 3 e a onda T do ECG*** Delpón et al, descreveram uma mutação no gene KCNE3 relacionada a família do canal de K⁺ voltagem dependente I_{ks} que co-ensambla com o gene KCND3. O mapa do locus genético do KCND2 e KCND3 foi determinado nos cromossomos 7q31 e 1p13.2 respectivamente. A subunidade beta do KCND2 modula os canais de saída de K⁺ no coração humano. Mutações no KCNE3 podem ser a base da síndrome de Brugada e da paralisia hipokalêmica.
- De um universo com 105 probandos portadores da síndrome de Brugada nos que foram realizados os testes genéticos em um deles demonstrou-se uma mutação missense (R99H) no gene KCNE3(MiRP2). Co-transfeção (“**co-transfection**”) da mutação missense R99H KCNE3 com KCND3 resultou num aumento significativo da intensidade do canal I_{to} comparado com o tipo selvagem (WT) KCNE3+KCND3. Empregando tecido isolado do

apêndice do átrio esquerdo de corações humanos os autores também demonstraram que K (v) 4.3 e KCNE3 podem ser co-imunoprecipitados.

Há evidências definitivas para o papel funcional do KCNE3 na modulação do canal I_{to} no coração humano sugerindo que a mutação em KCNE3 pode em parte ser à base da síndrome de Brugada. Experimentalmente em cães um I_{to} ativador NS5806 aumenta na fase 1 a profundidade da incisura do PA no epicárdio mas não no endocárdio e acentua a onda J do ECG conduzindo - via reentrada em fase 2 - a surtos de TVP/FV.

A mutação KCNE3 conduz a um ganho na função do canal I_{to} que poderia explicar a variante 5 da síndrome de Brugada na qual a elevação do ponto J e segmento ST são evidentes nas derivações tanto direitas quanto esquerdas. Em diabéticos em especial do tipo 1 observa-se maior tendência a morte subita e arritmias malignas e alterações no ECG, em parte porque o canal I_{to} é o mais afetado.

Dita afetação ocorre a tres níveis:

1) A recuperação da inativação porque este deflagrador troca o canal de recuperação rápida $Kv4.x$ por o de recuperação lenta $Kv1.4$.

2) A responsabilidade aos reguladores fisiológicos: estes apresentam menor responsividade ao estímulo simpático.

3) expressão funcional do canal reduzindo a quantidade das proteínas $Kv4.2$ e $Kv4.3$.

Mudanças na concentração do I_{to} afetam o perfil do PA, a vulnerabilidade para o aparecimento de arritmias e influencia no acoplamento da excitação-contração. Diminuição na densidade do canal I_{to} é observado no coração imaturo e no idoso assim como nas cardiomiopatias e insuficiência cardíaca.

Esta menor densidade ocasiona prolongamento do PA favorecendo a entrada e diminui o efluxo de Ca^{2+} via Na^+/Ca^{2+} exchanger. Ambos os fatos favorecem o aumento do conteúdo de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático (RS). Este acúmulo cálcico é um deflagrador de arritmias.

5) **Estímulo do canal I_{k1} coincidente com a fase 3 e 4 fim de T e onda U** “**The continued background inward steady-state K^+ current**”) que seguirá ativado na fase 4. I_{k1} ou corrente retificadora em sentido interno de K^+ ou canal bário sensível. Nomes na lingua inglesa: “**The inwardly rectifying K^+ current**” **The continued background inward steady-state K^+ current**” or **inwardly rectifying $Ba(2+)$ -sensitive current**). “ **Ba^{2+} -sensitive current**”. O I_{k1} é responsável pela manutenção do potencial de repouso dos átrios, ventrículos e do S-H-P. O canal I_{k1} atua na porção final da fase 3 e início da fase 4 do PA de átrios numa faixa de voltagem entre o potencial de repouso e -30mV.

O canal I_{k1} parece ser importante no controle da dinâmica das ondas em espiral responsáveis pela taquicardia ventricular e fibrilação além de contribuir na gênese e estabilidade de estas ondas em espiral sendo assim um alvo importante nas medidas antiarrítmicas.

Função: manutenção do potencial de repouso em átrios, Nó AV e músculo ventricular.

Estímulos: hiperpolarização.

Bloqueantes do canal I_{k1} : Ba^{2+} . Este canal pode estar afetado na síndrome de Andersen-Timoty (ATS1), rara desordem caracterizada pela tríade paralisia periódica, arritmia cardíaca e anomalias diversas que afeta o gene KCNJ2 que codifica a subunidade alfa I_{k1} Kir2.1. Nesta entidade há uma perda da função do canal I_{k1} ou canal bário sensível “ **Ba^{2+} -sensitive current**”. Esta mutação ocasiona desvio do potencial de repouso ocasionando despolarização. Os canais Kir2.x são componentes críticos do canal I_{k1} nativo em cardiomiócitos de ratos neonatos e a supressão do canal I_{k1} forma parte da patogenia da síndrome de Andresen.

Recente pesquisa assinala que o canal I_{k1} regula a voltagem da onda U. Na síndrome ATS1 com alteração genética específica, o padrão de onda T-U- resulta de um decréscimo no I_{k1} devido a mutação no gene KCNJ2. O

QTc é normal , o que diferencia o ECG, do ATS1 da síndrome do QT longo, sendo assim inapropriado denominar-lo , LQT7.

- 6) ***Estímulo do canal ICl/Ca*** I_{to2} , IC_l , Ca^{2+} ou canal de Cl^- ativado pelo Ca^{2+} componente de saída transitória de K^+ resistente a 4-AP transportado por anions Cl^- e modulado pelo teor de Ca^{2+} intracelular.

References

- 1) Tarín N, Farré J, Rubio JM, Tuñón J, Castro-Dorticós J. Brugada-like electrocardiographic pattern in a patient with a mediastinal tumor. Pacing Clin Electrophysiol. 1999 Aug;22:1264-1266.
- 2) Tomcsányi J, Simor T, Papp L. Images in cardiology. Haemopericardium and Brugada-like ECG pattern in rheumatoid arthritis. Heart. 2002 Mar;87(3):234.