

Niño de 12 años portador de ¿SQL? - 2008

Dr. Carlos Lavergne

Esta pregunta va dirigida al Foro en general, pero especialmente para los Dres Riera y Schapachnik.

A raíz de tener en nuestro Instituto Cardiovascular del Sur (Cipolletti, Rio Negro) un ateneo en donde se presenta el caso de un niño de 12 años con un Q-Tc de 045, asintomático, pero que tiene como antecedente una hermana que vive en Tucumán la cual tuvo un episodio de MS mientras dormía. La niña (14 años) es portadora de un LQTS 3, el cual se detectó luego del evento. La pregunta es la siguiente: buscando en la bibliografía encuentro un interesante artículo -tratado en el LQTS del 2004 em donde se menciona que en el REGISTRO INTERNACIONAL DE LQTS con 211 casos testigo y 791 familiares de primer grado, se llega a la conclusión que LA HISTORIA DE MS EN LA FAMILIA NO PREDICE RESULTADOS EN LOS FAMILIARES.

Quisiera saber la opinión de los expertos y que conducta tomarían en el caso mencionado.

Un cordial saludo

Dr Carlos Lavergne Neuquén Patagonia Argentina

OPINIONES DE COLEGAS

Querido Carlos:

Para ir calentando los motores, reenvío el original en inglés y la traducción de una contribución de Peter Schwartz al Foro realizada el 29 de abril de 2004

Un abrazo

Edgardo Schapachnik

English - Spanish

A quick comment on "high risk" LQTS patients, prompted by the reply from Elizabeth Kaufman. She has stated that "a severe family history" is a useful indicator for the identification of "high risk" patients, potentially eligible for an ICD. Even though this statement reflects common wisdom, it is contradicted by hard evidence. The LQTS International Registry study, based on 211 probands and 791 first-degree relatives, documented that history of sudden death in the family does not predict outcome in family members (Kimbrough et al Circulation 2001;104:557-562).

Thus, despite a logical expectation, the reality is that we cannot label as at high risk a patient based on his/her family history. What is certainly true is that when dealing with a family already struck with a number of sudden death in young age a more protective approach becomes very humane and reasonable, and most of us often follow such an approach. This choice, however, reflects more an attitude based on empathy than on solid scientific data. At this time, the most rational risk stratification – at least for genotyped patients - appears the one that with Silvia Priori we reported in 2003 (Priori et al. N Engl J Med 2003;348:1866-1874).

Peter J. Schwartz

Un rápido comentario acerca de los pacientes con LQTS de "alto riesgo", inspirado por la respuesta de Elizabeth Kaufman. Ella ha afirmado que "una historia familiar grave" es un indicador útil para la identificación de pacientes de "alto riesgo" con potencial para recibir un CDI. Aunque esta afirmación refleja sentido común, se contradice con la evidencia científica.

El estudio del Registro Internacional de LQTS, basado en 211 casos testigos y 791 familiares de primer grado, documento que la historia de muerte súbita en la familia no predice resultados en los familiares (Kimbrough et al Circulation 2001;104:557-562).

Por lo tanto, a pesar de la expectativa lógica, la realidad es que no podemos catalogar a un paciente de alto riesgo basándonos en su historia familiar. Lo que efectivamente es verdad es que al tratar una familia afectada que ya ha sufrido una cierta cantidad de muertes súbitas a edades tempranas, es humano y razonable tener un enfoque más protector, y la mayoría de nosotros sigue a menudo tal enfoque. Esta elección, sin embargo, refleja más una actitud basada en la empatía que en información científica sólida. En este momento, la estratificación de riesgo más racional -al menos para pacientes tipificados genéticamente- parece ser la que informamos con Silvia Priori en 2003 (Priori et al. N Engl J Med 2003;348:1866-1874).

Peter J. Schwartz

Peter J. Schwartz, MD

Professor & Chairman

Department of Cardiology

Policlinico S. Matteo IRCCS

Viale Golgi, 19

27100 Pavia, Italy

Estoy enviando el resumen que el Dr. Peter Scharzt mencionó en el mail previo.

- .2001 Jul 31;104(5):557-62.
doi: 10.1161/hc3001.093501.
Clinical implications for affected parents and siblings of probands with long-QT syndrome
[J Kimbrough](#)¹,[A J Moss](#),[W Zareba](#),[J L Robinson](#),[W J Hall](#),[J Benhorin](#),[E H Locati](#),[A Medina](#),[C Napolitano](#),[S Priori](#),[P J Schwartz](#),[K Timothy](#),[J A Towbin](#),[G M Vincent](#),[L Zhang](#)
Affiliations
- PMID:11479253

- DOI:[10.1161/hc3001.093501](https://doi.org/10.1161/hc3001.093501)

Abstract

Background: Whenever a proband is identified with long-QT syndrome (LQTS), his or her parents and siblings should be evaluated regarding the possibility of carrying the disorder. In the majority of cases, one of the proband's parents and one or more siblings are affected. The aim of this study was (1) to determine whether the clinical severity of LQTS in the proband is useful in identifying first-degree family members at high risk for cardiac events, and (2) to evaluate the clinical course of affected parents and siblings of LQTS probands.

Methods and results: The clinical and ECG characteristics of 211 LQTS probands and 791 first-degree relatives (422 parents and 369 siblings) were studied to determine if the clinical profile of the proband is useful in determining the clinical severity of LQTS in affected parents and siblings. Affected female parents of an LQTS proband had a greater cumulative risk for a first cardiac event than affected male parents. The probability of a parent or sibling having a first cardiac event was not significantly influenced by the severity of the proband's clinical symptoms. Female sex and QT(c) duration were risk factors for cardiac events among affected parents, and QT(c) was the only risk factor for cardiac events in affected siblings.

Conclusions: The severity profile of LQTS in a proband was not found to be useful in identifying the clinical severity of LQTS in affected first-degree relatives of the proband.

Estimado Carlinhos e colegas do forum: Envio em anexo um recente levantamento que eu realizei a propósito da variante 3 (SQT3) das síndromes congênitas do SQT que faz referência. Nestas páginas encontrarão respostas ao interrogante dele. (LEER EL DOCUMENTO DE REFERENCIA AL FINAL DE ESTE TEXTO)

No caso do seu adolescente o valor do QTc de 450ms no sexo masculino é considerado border-line. Em qualquer sexo o QTc deve ser > de 460 para considerar-se prolongado (1). Isto é um fato raro na variante SQT3 possui um intervalo QTc mais longo do que as variantes SQT1 e SQT2. A prolongação do QT obedece a prolongação do potencial de ação da célula M.

Aproximadamente 50% dos portadores da SLQT são assintomáticos.

Paciente de alto risco define-se como aquele com MS abortada o eventos recorrentes a despeito da terapia convencional com beta bloqueadores Neste grupo o ICD está indicado (2)

Referências

- 1) **Zareba W. Drug induced QT prolongation. Cardiology Journal 2007. 14: 523-535.**
- 2) **Zareba W, J. Moss A, Daubert J P, Hall W. J,Robinson J L. Andrews M B.B.A. Implantable Cardioverter Defibrillator in High-Risk Long QT Syndrome Patients Journal of Cardiovascular Electrophysiology2003; 14:337-341.).**

Abraços a todos

Andrés R. Pérez Riera

Excelente idea Dr. Schapachnik,

Ya he descargado el pdf gratuito publicado en Circulation. Siempre es un tema para discutir:

Fenotipado vs Genotipado o mejor Fenotipado más Genotipado. Lo que podría ser útil para enfocar la discusión.

El síndrome de LQT comienza con la clínica y la electrofisiología, especialmente cuando la genotipificación no es fácilmente asequible.

Cordialmente

Marta Bravo Luna

Estimado Carlos,

Estuve unos días sin abrir los mails y me encuentro con tu caso "problema" de un niño asintomático con QT 0,45 seg. En principio no sería un QTL, como bien dice Andrés, es borderline u "oculto". Esta situación por "suerte" o por "desgracia" (porque no es agradable lidiar con estos casos) la he tenido en muchas oportunidades. El primer inconveniente es realmente saber si la hermana tiene un LQT3 (supongo electrocardiográfico, ya que el test genético en nuestro país, hasta mi conocimiento, no se hace). Pedile que te envíen el ECG de la hermana y miralo o mandalo al foro para que los expertos nos digan si es realmente un LQT3 (ver para creer). La segunda cosa es confirmar si tu paciente tiene un QTL, ante la sospecha le haría un test de epinefrina o isoproterenol que es positivo mayoritariamente en los LQT1 y no en LQT3, es decir, realizar todas las maniobras posibles para determinar si tiene un QTL y luego de esto estratificar el riesgo.

Los estudios de Moss, Zareba, Schwartz, Priori determinan que a no todos los pacientes hay que tratarlos agresivamente (CDI), y creo que tenemos que basarnos en la medicina basada en la evidencia y no en las emociones, aunque esta es una tarea difícil para el médico asistencial y en contacto con la familia, de todas maneras los papers y trials avalan nuestra conducta.

Un abrazo.

Oscar Pellizzón.

Estimados amigos del Foro

Desde ya les agradezco el interés que se han tomado en el caso.

Deseo expresarles que la información que yo cito del 2004 es justamente la de Peter Schwartz, en donde se menciona que la Dra Kaufman afirma que "UNA HISTORIA FAMILIAR GRAVE" es un indicador potencial para recibir un CAID. El mismo artículo hace mención al REGISTRO INTERNACIONAL DE LQTS -que menciono en el mail anterior- el cual opina lo contrario a la mencionada Dra. Kaufman, informando que la historia familiar de MS no predice resultados en los familiares.

También existe un excelente artículo de S.Priori, P.Schwartz y col. en el NEJM de mayo-2003 donde estratifican riesgo, donde ven que los eventos son menores en el LQT1. El "locus genético" fue predictor independiente. En cuanto a la medida del Q-Tc fue predictor independiente para el LQT1 y LQT2 no así para el LQT3, en tanto que el sexo solo fue predictor independiente para LQT3 (más eventos en varones).

Personalmente creo que uno debiera obrar sumando puntos, acorde al score de Moss y Schwartz de 1993.

¿Uds. han leído algo más reciente?

Un abrazo a todos y nuevamente gracias.

Carlos Lavergne Neuquén Patagonia Argentina

Querido Carlos y amigos:

Creo que puede ser de utilidad transcribir la secuencia de opiniones que -en la sección EXPERTS ASK, EXPERTS ANSWER del Simposio de LQTS del año 2004- abordaron el tema que menciona Carlos.

La saga se inicia con una pregunta de Walter Reyes que responde Elizabeth Kaufman. Ambos distinguidos electrofisiólogos de Uruguay y EEUU respectivamente

Copio sólo la versión en castellano

El Dr. Walter Reyes Caorsi, de Uruguay pregunta. La Dra. Elizabeth Kaufman de EEUU responde

PREGUNTA

El implante de un Cardiodesfibrilador es una indicación IIb para el paciente con QT largo de "alto riesgo". Existen diversos criterios para la estratificación de riesgo de estos pacientes, algunos de ellos utilizando el genotipo, dato no disponible en la mayoría de los

casos. ¿Cómo se definiría, desde el punto de vista clínico práctico, un paciente de "alto riesgo"?

RESPUESTA

Independientemente del genotipo, un paciente con historia de paro cardíaco o con síncope a pesar de la terapia beta-bloqueante, debe considerarse de alto riesgo. Una prolongación excesiva del QT o una historia familiar maligna, también indican un alto riesgo. Una historia familiar grave es un indicador útil de una "mala" mutación. De este modo, un individuo con prolongación QT marcada, con apariencia clásica de "LQT3" e historia familiar de muerte súbita, es probable que se encuentre en un riesgo considerable y puede no estar protegido con la terapia beta bloqueante.

Elizabeth Kaufman, M.D.

Heart & Vascular Center

(216) 778-2349

Creo que vale la pena subrayar que la Dra. Kaufman hace mención a la "historia familiar maligna" en el contexto de un paciente con historia "de paro cardíaco o con síncope a pesar de la terapia beta-bloqueante"

Kaufman lo reitera así:

"De este modo, un individuo con prolongación QT marcada, con apariencia clásica de "LQT3" e historia familiar de muerte súbita, es probable que se encuentre en un riesgo considerable y puede no estar protegido con la terapia beta bloqueante."

Al día siguiente, se introduce en el diálogo Wojciech Zareba que expresa

"Permítanme hacer un comentario adicional con respecto a la terapia con CDI en LQTS.

Estoy totalmente de acuerdo con lo que describe la Dra. Kaufman. En nuestro reciente análisis prospectivo de 125 pacientes con LQTS con implante de CDI, el 40% de ellos tuvo paro cardíaco, el 76% tuvo episodios sincopales, el 27% mostró ineficacia de los beta bloqueantes, y el 25% tuvo muerte súbita en la familia. Obviamente, algunos de los pacientes tuvieron una o más de estas condiciones. Durante un seguimiento promedio de 55 meses, hubo una probabilidad anual de 4-5% de arritmias que precisaban terapia con CDI, la cual es comparable con la informada por el Dr. Maron para la miocardiopatía hipertrófica. Si consideramos que 1 en 20 pacientes de alto riesgo desarrollan arritmias riesgosas para la vida cada año, esto justifica plenamente la terapia con CDI. Es interesante comentar que el QTc prolongado fué el único predictor de la terapia apropiada.

Esta información será presentada en el próximo NASPE más detalladamente.

Wojciech Zareba, MD, PhD

University of Rochester, Rochester, NY

Y es aquí donde Peter Schwartz afirma lo que enviara en el mail anterior:

"Un rápido comentario acerca de los pacientes con LQTS de "alto riesgo", inspirado por la respuesta de Elizabeth Kaufman. Ella ha afirmado que "una historia familiar grave" es un indicador útil para la identificación de pacientes de "alto riesgo" con potencial para recibir un CDI. Aunque esta afirmación refleja sentido común, se contradice con la evidencia científica.

El estudio del Registro Internacional de LQTS, basado en 211 casos testigos y 791 familiares de primer grado, documentó que la historia de muerte súbita en la familia no predice resultados en los familiares (Kimbrough et al Circulation 2001;104:557-562).

Por lo tanto, a pesar de la expectativa lógica, la realidad es que no podemos catalogar a un paciente de alto riesgo basándonos en su historia familiar. Lo que efectivamente es verdad es que al tratar una familia afectada que ya ha sufrido una cierta cantidad de muertes súbitas a edades tempranas, es humano y razonable tener un enfoque más protector, y la mayoría de nosotros sigue a menudo tal enfoque. Esta elección, sin embargo, refleja más una actitud basada en la empatía que en información científica sólida. En este momento, la estratificación de riesgo más racional -al menos para pacientes tipificados genéticamente- parece ser la que informamos con Silvia Priori en 2003 (Priori et al. N Engl J Med 2003;348:1866-1874).

Peter J. Schwartz

Y ya que estamos, también opinó sobre el tema Carlo Napolitano, cuya posición transcribo

Me gustaría agregar algunos comentarios acerca de la estratificación de riesgo en ausencia de información del genotipo.

Creo que se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado que el predictor más fuerte de los eventos cardíacos es la duración del intervalo QTc.

Por ejemplo, en el trabajo de Moss y cols. en Circulation 1991, se mostró una razón de riesgo (hazard ratio) de 1,055 para cada 10 ms de QTc aumentado. En el trabajo de Zareba y cols. (NEJM 1998), el aumento de la FC fue de 1,06 por 10 mseg del QTc. En el

trabajo de Priori y cols. (NEJM 2003) se asoció un intervalo QTc en el cuartil superior (>500 ms) con un aumento del riesgo de 8,36 veces de eventos cardíacos.

Por el contrario, la historia familiar no fue un predictor independiente de eventos en los estudios publicados en grandes cohortes de pacientes en los cuales se llevó a cabo un análisis multivariado.

Estoy de acuerdo en que el sentido común clínico hace muy difícil, cuando estamos frente a un paciente que ha perdido dos, tres o más familiares a edades tempranas, que no lo consideremos de alto riesgo. Sin embargo, la historia familiar es probablemente menos importante que la historia personal de los eventos cardíacos (para los pacientes sintomáticos) y la evaluación del intervalo QT en el ECG.

En mi opinión, debido a la penetrancia altamente variable, es difícil predecir el resultado basado en el curso clínico de la enfermedad en la familia. Un paciente con un QTc marcadamente prolongado (por ej. 550 ms) sin historia familiar, puede estar en mayor riesgo que un paciente con QTc de 470 ms con muerte súbita familiar. En este contexto, (en ausencia de información del genotipo) coincido en que un ECG que se parece a una morfología de LQT3 puede indicar un riesgo mayor (o posiblemente, una efectividad menor de los beta bloqueantes)

A continuación se incluyen algunos trabajos que informan sobre análisis multivariados para la evaluación del riesgo o una evaluación del intervalo QTc como factores de riesgo de eventos.

Existen varios trabajos que muestran esto, tanto antes como después de la "era genómica":

- Kimbroug J et al. Circulation 2001.
- Moss AJ et al. Circulation. 2002;105:794-799.
- Locati et. al. Circulation. 1998; 97:2237-2244.
- Priori et al. NEJM 2003;348; 19:1866-1870
- Zareba et al. NEJM 1998; 339:960-965.
- Moss et al. Circulation. 2000;101:616-623.
- Moss et al. Circulation 1991;84:1236-1144.

Carlo Napolitano MD Ph.D.

Me parece que esta secuencia no tiene desperdicio

Un abrazo

Edgardo Schapachnik

Estimados colegas,

Muy interesante el caso planteado y los comentarios de todos los miembros del foro que expresaron su opinión.

Mi conducta en estos casos es recolectar la mayor cantidad de información clínica posible. En primer lugar, del paciente a evaluar (en este caso el chico de 12 a.). Yo realizo, además del ECG, Holters de 24 horas (para evaluar el comportamiento del intervalo QT durante los distintos momentos del día, evaluar la presencia de pausas o episodios de bradicardia significativa o de arritmias ventriculares), y ergometría (para valorar la respuesta del intervalo QT al ejercicio, que es diferente de acuerdo al tipo específico de sme. de QT prolongado).

En segundo lugar, de la familia. Además de los antecedentes clínicos, ver los ECG de todos los familiares. En el caso puntual de este chico, coincido que sería muy importante ver el ECG del caso índice, para determinar si efectivamente se puede determinar por esta vía, que se trata de un QT 3, teniendo en cuenta que la manifestación fenotípica tiene sus limitaciones en la determinación exacta del subtipo específico de QT.

Por último, considerando que se sabe cada vez respecto a esta patología, pero que aún faltan mucho por saber y que en algunos casos la información puede haber diferencias entre las distintas publicaciones, en el momento de tomar una decisión clínica me parece que en estos casos difíciles es importante charlar extensamente con la familia, respecto a los pros y los contras de cada decisión. Fundamentalmente, si se entretiene la posibilidad del implante de un CDI en alguien asintomático y con un QT border line, considerar las potenciales complicaciones del implante en un paciente pediátrico (implicancias en el estilo de vida, aspectos psicológicos, descargas espurias, recambios de catéteres en el futuro, teniendo en cuenta que la intención es que la esperanza de vida del paciente sea lo más normal posible, etc)

Un saludo cordial,

Jose Moltedo

Electrofisiólogo Pediatra

Jefe Electrofisiología Pediátrica

Depto de Cardiología Pediátrica

FLENI.

CARACTERÍSTICAS DA VARIANTE SQT3

Dr Andrés Ricardo Pérez Riera

Professor da Faculdade de Medicina do ABC. Chefe do Setor de Eletrovetrocardiografia
-Fundação Santo André – Santo André – São Paulo – Brasil.

NOME: SQT3;

GENE AFETADO: SCN5A

CROMOSSOMO: 3. Mapeado pela primeira vez em 1994 por Jiang e col1. Mais tarde se detecta no gene SCN5A uma mutação p21-24 no cromossomo 3 por Wang e col2.

MUTAÇÃO: 3p21-24

NÚMERO OMIM: 600163

CANAL AFETADO: Canal de Na⁺

FASE DO PA AFETADA: Platô, dome ou fase 2

TRANSMISSÃO: Autossômica dominante. Em 1998 a Dra. Silvia Priori et al. mostra a primeira evidência que a síndrome de Romano-Ward (SRW) pode ser recessiva 3. Observação: Todas as SQT3 correspondem a SRW, porém, a recíproca não é verdadeira porque a SRW pode ser tipo 4 (SQT4), SQT2 7(HERG) e SQT5 21q22.1 (Mink) 4;

DEFLAGRADORES (“Triggers”): Sono, vagotonia noturna. A maioria dos eventos ocorrem durante o sono ou no repouso (61%) 5. Contrariamente na do que na SQT1 ocorrem quase exclusivamente durante o esforço ou estresse;

FENÓTIPO

Clínico: Há referência que SQT3 pode estar associada a sindactilia6;

Eletrocardiográfico:

Frequência cardíaca: tendência a bradicardia em relação à idade e em alguns casos se ha observado diminuição durante os rising efforts. Quando a FC aumenta o intervalo QT encurta mais na SQT3 do que nas SQT1e SQT2;

Intervalo PR: Usualmente normal. Porém, nos encontramos uma família com PR curto.

Segmento ST: prolongamento significativo. Conseqüência: aparecimento tardio da onda T. A mutação delta KPQ ocasiona entrada pequena e persistente Na⁺ em fase 2 com reabertura tardia o que explica o prolongamento do intervalo QT.

Dependência do intervalo QT da freqüência cardíaca: significativa.

Intervalo QT: Na variante SQT3 costuma ser mais longo do que nas SQT1 e SQT2.

Onda U: pode ser proeminente em muitos casos como conseqüência de repolarização mais longa da célula M. Aumenta nas bradicardia e nas pausas e pode apresentar polaridade alternante.

Dispersão do intervalo QT: acentuada⁷. Por sua vez este fato é um marcador de risco para o aparecimento de arritmias⁸.

RESPOSTA À PROVA DE ESFORÇO (“Exercise Stress Testing”): ocasionalmente pode ser observada normalização das alterações da repolarização ventricular. Nas variantes SQT1 e SQT2 pode desencadear os eventos taquiarrítmicos.

INCIDÊNCIA RELATIVA: quando comparado às formas SQT1 e SQT2. A menos freqüente 1%.

NÚMERO DE EVENTOS: menor do que na SQT1 e SQT2;

LETALIDADE DOS EVENTOS: maior do que na SQT1 e SQT2

LETALIDADE CUMULATIVA: Semelhante nas três variantes

ALELOS:

Enfermidade de Brugada;

Formas mistas com a doença de Brugada;

Fibrilação ventricular idiopática genuína (FVIG).

Doença de Lenègre

ENFERMIDADE DE BRUGADA: Esta variante considera-se alélica com a doença de Brugada. Por isso se diz que é a “imagem em espelho” da SQT3 porque ambas afetam a subunidade alfa do canal de Na⁺ e são autossômicas dominantes. Aproximadamente 2/3 dos casos do Brugada são esporádicos (síndrome de Brugada) e apenas 1/3 há herança autossômica dominante com história familiar positiva. A demonstração genética é possível em apenas 15% a 20% dos casos (enfermidade de Brugada).

FORMAS MISTAS COM A DOENÇA DE BRUGADA O canal de Na⁺ no gene SCN5A está envolvido tanto na doença de Brugada quanto na SQT3. Estes síndromes resultam de efeitos opostos sobre o canal. Assim, no Brugada a mutação ocasiona redução da entrada de Na⁺ ao passo que na SQT3 está associada a ganho na função com entrada lenta do cátion na fase 2.

Pesquisas assinalam a existências de formas mistas caracterizada por sobreposição de manifestações fenotípicas com intervalo QTc prolongado e supradesnivelamento do segmento ST de V1 a V2 ou V3.

Flecainide droga empregada para desmascarar a doença de Brugada pode ocasionar supradesnivelamento do segmento ST em alguns pacientes com SQT39.

FIBRILAÇÃO VENTRICULAR IDIOPÁTICA GENUINA (FVIG): A FVIG, a variante SQT3 e a enfermidade de Brugada afetam o mesmo gene SCN5A, ocupam o mesmo número OMIM (600163) e o mesmo loco (3p21-p24).

DROGAS QUE MELHORAM A REPOLARIZAÇÃO

Mexiletina;

Flecainamida

1) Mexiletina: um antiarrítmico da classe 1B denominado lidocaina-like – resulta ser muito eficaz para encurtar o QT apenas na SQT3. Esta variedade apresenta uma onda T de aparecimento tardio por prolongamento do segmento ST como conseqüência da entrada permanente de Na⁺. Nestes pacientes, mexiletine encurta significativamente o QTc evitando o aparecimento das TdP. Curiosamente, a droga não encurta o QT longo da síndrome do QT congênita que afeta o canal de K⁺ (defeito HERG do canal de K⁺) denominada SQT210-11.

A droga não encurta o QT longo da síndrome do QT congênita que afeta o canal de K⁺ (defeito HERG do canal de K⁺) ou SQT212.

2) Flecainide: esta droga tem sido proposta e parece promissora para o tratamento via oral a baixas na SQT3 em pacientes com a mutação DeltaKPQ no gene of SCN5A. Ocasiona bloqueio na entrada tardia de Na⁺13.

DROGAS QUE PIORAM A REPOLARIZAÇÃO

Os beta-bloqueadores possuem efeito protetor nas SQT1 e SQT2, mais podem desencadear TdP na SQT314.

DROGA QUE SIMULA A VARIANTE SQT3

A droga conhecida como ATX-II ocasiona aumento da entrada de Na⁺ tardia I_{Na} podendo assim simular a situação da SQT3 prolongando a duração do segmento ST e ocasionando onda T tardia e QT longo. Este prolongamento do ST por aumento na entrada tardia de Na⁺ parece mais intenso nas células M do que nas endocárdicas e epicárdica o que aumenta a dispersão da repolarização. Este maior aumento nas células M obedece a que as mesmas possuem um canal tardio de Na⁺ maior15.

TRATAMENTO

Na SQT1 e SQT2 se beneficiam mais com os beta-bloqueadores. Na SQT3 estas drogas podem ser prejudiciais. Esta é a variante que melhor responde ao marcapasso. Alguns pacientes podem apresentar pausas súbitas do ritmo sinusal que ultrapassam os 1,2 segundos não precedidas por alterações na frequência cardíaca. Elas podem ser importante no início das arritmias em pacientes com SQT e freqüentemente precedem o início das TdP assinalando a indicação do marcapasso como escolha terapêutica; Eventualmente pelo Holter pode-se registrar as características do começo dos surtos das TdP, isto é se são bradicárdico dependente o que ajuda na escolha do método terapêutico a ser empregado. Assim, TV desencadeadas por pausas ou bradiarritmias tem indicação de marcapasso permanente. Várias publicações preconizam como tratamento de escolha, nos casos em que se constata que a bradicardia inapropriada é o fator gerador principal dos episódios taquiarrítmicos implante de marcapasso a frequências entre 70 e 90/bpm. O marcapasso permanente está claramente indicado em aqueles pacientes com bradicardia inapropriada e evidencia de arritmia maligna pausa-dependente ou bradicardia-dependente. O recurso não deve realizar-se como terapêutica única e sim complementar da terapia antiadrenérgica. Resumindo o marcapasso está indicado quando há demonstração que as TdP são bradicardia ou pausa-dependentes. Frequências superiores a 110 batimentos por minuto, podem conduzir a miocardiopatia dilatada.

O implante do marcapasso permanente a frequências maiores pode ser de maior benefício nos pacientes portadores da SQT3 porque este tem maior risco de arritmias a baixas frequências quando comparados a SQT2 HERG. Com aumento da FC há maior encurtamento do QT na SQT3 do que na SQT216.

O cardiodesfibrilador deveria ser cogitado em aqueles pacientes com arritmias recorrentes a pesar de adequada terapia antiadrenérgica. Alguns subtipos genéticos como SQT3 pode não responder a terapia antiadrenérgica ou ainda responder adversamente necessitando um ICD17.

Até 10% dos pacientes assintomáticos de qualquer variedade de SQT apresentam MS ou parada cardiorrespiratória no primeiro episódio de arritmia, particularmente os portadores da variante 3 que tem menor número de eventos porém de maior mortalidade em cada episódio. Devido a esse elevado risco, o tratamento é recomendado em todos os pacientes assintomáticos com SQT, à exceção dos membros da família portadores da anormalidade genética, assintomáticos, acima de 20 anos e com intervalo QTc normal18.

Uma ferramenta de grande utilidade para a tomada de decisão na escolha terapêutica é o ECG de longa duração (Holter) porque permite:

Eventualmente registrar as características do começo dos surtos das TdP, isto é, se são bradicárdico dependente fato particularmente freqüente na variante 3 o que ajuda na escolha do método terapêutico a ser empregado. Assim, TV desencadeadas por pausas ou bradiarritmias tem indicação de marcapasso permanente a frequência maior.

Alternância da onda T: este parâmetro é um marcador de instabilidade elétrica e de heterogeneidade regional de repolarização e identifica os pacientes com SLQTL de alto

risco. Estes pacientes possuem um risco aumentado de eventos cardíacos, porém, a onda T alternante não se constitui um marcador independente de risco¹⁹.

A Terapêutica inicial de escolha é “Over drive atrial pacing”. Várias publicações preconizam como tratamento de escolha, nos casos em que se constata que a bradicardia inapropriada é gerador de episódios taquiarrítmicos malignos pausa-dependente ou bradicardia-dependente o implante de marcapasso a frequências entre 70 e 90/bpm. O marcapasso na Prevenção da pausa tem sido referido empregando um algoritmo do marcapasso (rate smoothing) o qual aumenta temporariamente a frequência do marcapasso na ocorrência de:

Extra-sístole espontâneas;

Diminuição da FC abaixo de 18% da frequência base;

Pausas relacionadas a mudança no T-U e;

Pausas recorrentes que induzem a TdP.

O algoritmo “rate smoothing” parece ser uma boa ferramenta na prevenção das TdP da SQT²⁰.

Frequências superiores do marcapasso a 110 batimentos por minuto podem conduzir a miocardiopatia dilatada.

O implante do marcapasso permanente a frequências maiores pode ser de maior benefício nos pacientes portadores da variante SQT³ porque este tem maior risco de arritmias a baixas frequências (VAGOTONIA) quando comparados a variante SQT² HERG. Com o aumento da FC há maior encurtamento do QT na variante SQT³ do que na SQT²¹⁶.

Khan sugere que todo paciente diagnosticado assintomático e menor de 40 anos devem ser tratado²¹. No arsenal terapêutico farmacológico na SQT³ temos 2 drogas: Mexiletine e flecainide.

Mexiletine MexitilR (Boeringer Ingenheim) pela via oral Cápsulas: 100 e 200mg. Posologia: 3 vezes dia. máximo 1200mg x dia. com (antiarrítmico bloqueador dos canais de Na⁺ da classe IB), diminui o intervalo QT e normaliza a morfologia da onda T apenas na variante SQT³. O mesmo não ocorre em pacientes com SQT² e SQT¹. Esta variedade de SQT é secundária a uma alteração genética que afeta o canal de Na⁺ localizada no cromossômo 3p²¹ especificamente na subunidade alfa do canal do gene SCN5A, o mesmo atingido na síndrome de Brugada. Nestes pacientes, mexiletine encurta significativamente o QTc evitando o aparecimento das TdP. A droga não encurta o intervalo QT longo da síndrome do QT congênita que afeta o canal de K⁺ (defeito HERG do canal de K⁺) ou SQT²⁶. As drogas da classe IB, tem cinética rápida de união e liberação e assim, reduzem apenas levemente a V_{máx.} sem afetar o complexo QRS e o intervalo JT. No modificam ou encurtam a duração do PA. O bloqueio do canal de Na⁺ com flecainide droga via oral tem sido proposto para o tratamento da variante SQT³. Em

alguns pacientes de SQT3 a droga ocasiona supradesnivelamento do segmento ST tipo "Brugada like" (fenótipo intermediário¹².)

Treze pacientes portadores da variante SQT3 foram testados com flecainamida EV na dose preconizada para a prova farmacológica da síndrome de Brugada. Em 12 observou-se encurtamento do intervalo QTc e em 6 dos 13 supradesnivelamento do segmento ST de V1 a V3 \geq do que 2mm⁹.

No gene SCN5A a mutação no canal de Na⁺ DeltaKPQ ocasiona SQT3 e a mutação 1795ins D provoca ambas: a síndrome de Brugada e SQT3. Esta última mutação com o emprego de flecainida do modo uso-dependente demora 4 vezes a recuperação desde o estado inativado por realçar a inativação intermediária. Ambas mutações com o uso de flecainida ocasionam modificações nas comportas de inativação desde o estado fechado, com inativação rápida e intermediária²².

Uma dose baixa de flecainida oral encurta o intervalo QTc e normaliza o padrão de repolarização de onda T em pacientes com a variante SQT3 com mutação DeltaKPQ de SCN5A. A mutação Delta KPQ apresenta reaberturas repetitivas do canal de Na⁺ e uma corrente lenta e prolongada de entrada do cátion em fase 2/3. Esta corrente manifesta-se no ECG por prolongamento do intervalo QT as custas do segmento ST e aparecimento tardio da onda T. Flecainida atuando no canal de Na⁺ com a mutação DeltaKPQ ocasiona bloqueio preferencial na corrente de entrada tardia de Na⁺ com recuperação lenta o que explica o encurtamento do intervalo QT da variante SQT3²⁴.

Assim, flecainida em baixas pela via oral dose é um agente terapêutico promissor para pacientes com SQT com a mutação DeltaKPQ de SCN5A no canal de Na⁺. Verificou-se que apenas a flecainida, (e não a lidocaina) corrige o fenótipo da variante SQT3 em portadores da mutação DG.

Estes resultados demonstram que esta mutação confere uma resposta farmacológica única na expressão dos canais e sabe-se que o bloqueio dos canais DG pela flecainida atua no C-terminal da subunidade alfa do canal de Na⁺ por uma interação flecainida/canal. Existem fenótipos intermediários.

Referências

Jiang C, Atkinson D, Towbin JA, et al. Two long QT syndrome loci map to chromosomes 3 and 7 with evidence for further heterogeneity. *Nat Genet* 1994; 8:141-147.

Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutation associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome *Cell* 1995; 80:805-811.

Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. A recessive variant of the Romano-Ward long QT syndrome? *1998*; 97:2420-2425.

Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, et al: Genetic molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. *Circulation* 1999; 99:518.

Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ. et al: Influence of genotype on the clinical course of the long QT syndrome. International Long-QT syndrome Registry Research Group. N Engl J Med 1998; 339:960-965.

Marks ML, Whisler SL, Clericuzio C. et. al. A new form of long QT syndrome associated with syndactily. J Am Coll Cardiol 1995; 25:59-61.

De Ambroggi L, Negroni MS, Monza E, et al: Dispersion of ventricular repolarization in the long QT syndrome. Am J Cardiol 1991; 68:614-620.

Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J 1990; 63:342-344.

Cerrone M, Crotti L, Faggiano G, De Michelis V, Napolitano C, Schwartz PJ, Priori SG. Long QT syndrome and Brugada syndrome: 2 aspects of the same disease? Ital Heart J 2001; 2:253-257.

Mos AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave pattern in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome Circulation 1995; 92:2929-2934.

Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of long QT syndrome 1997; 33:307-313.

Priori SG, Napolitano C, Paganini V, et al: molecular biology of QT long syndrome; Impact on management Pacing Clin Electrophysiol 20:2052-2057-1997.

Nagatomo T, January CT, Makielski JC. Preferential block of late sodium current in the LQT3 DeltaKPQ mutant by the class I(C) antiarrhythmic flecainide. Mol Pharmacol 2000; 57:101-107.

Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJA. Molecular basis for the therapy of the long QT syndrome. Arch Mal Coeur Vaiss 1996; 89:1185-1187.

Eddlestone GT, Zygmunt AC, Antzelevitch C. Larger late sodium current contributes to the longer action potential of the M cell in canine ventricular myocardium [abstract]. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19:II-569.

Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. Circulation 1995; 92:3381-6.

Wilde AA. Is there a role for implantable cardioverter defibrillators in long QT syndrome? J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:S110-113.

Moss AJ. Clinical management of patients with the long QT syndrome: drugs, devices, and gene-specific therapy. PACE 1997; 20: 2058-2060.

Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1994; 23:1541-1546.

Li C, Hu D, Qin X, et al. Clinical features and management of congenital long QT syndrome: a report on 54 patients from a national registry. *Heart Vessels*. 2003;19:38-42.

Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J* 2002;143:7-14.

Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Bloise R, Crotti L, Ronchetti E. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: the role of flecainide challenge. *Circulation*. 2000; 102:945-947.

Viswanathan PC, Bezzina CR, George AL Jr, Roden DM, Wilde AA, Balsler JR. Gating-dependent mechanisms for flecainide action in SCN5A-linked arrhythmia syndromes. *Circulation* 2001; 104:1200-1205.

Windle JR, Geletka RC, Moss AJ, Zareba W, Atkins DL. Normalization of ventricular repolarization with flecainide in long QT syndrome patients with SCN5A: DeltaKPQ mutation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2001; 6:153-158.